Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen
(Direktor: Prof. Dr. med. A. Bohle)
Abteilung für submikroskopische Pathologie und Neuropathologie
(Direktor: Prof. Dr. med. W. Schlote)

Räumlich-zeitlicher Ablauf der Wallerschen Faserdegeneration am Sehnerv der Ratte

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Sonja Margarete Prexler-Schwab
aus
Reutenen

1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548921_0055

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen
(Direktor: Prof. Dr. med. A. Bohle)
Abteilung für submikroskopische Pathologie und Neuropathologie
(Direktor: Prof. Dr. med. W. Schlote)

Räumlich-zeitlicher Ablauf der Wallerschen Faserdegeneration am Sehnerv der Ratte

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Sonja Margarete Prexler-Schwab
aus
Reutenen

1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof. Dr. med. H. Haselmann

Berichterstatter: Prof. Dr. med. W. Schlote

INHALTSVERZEICHNIS Seite

1 EINLEITUNG 7

1.1 Anatomie des Nervus opticus der Ratte 10

2 MATERIAL UND METHODEN 11

2.1 Material 11

2.2 Eingriff 11

2.3 Gewebsentnahme nach 24 Stunden, 6 Tagen und 10 Tagen in Äthernarkose 11

2.4 Aufteilung 11

2.5 Fixierung, Einbettung und Schnittherstellung 12

2.6 Elektronenmikroskopische Untersuchung und photographische Dokumentation 13

2.7 Vergrößerung der elektronenmikroskopischen Aufnahmen 14

2.8 Auswertung 14

2.9 Statistische Berechnung 16

3 ERGEBNISSE UND FOLGERUNGEN 17

3.1 Nichtgeschädigter Nervus opticus (Kontrollnerv) 17

3.1.1 Elektronenmikroskopische Befunde 17

3.1.2 Quantitative Auswertung 19

3.1.3 Graphische Darstellung 19

3.1.4 Folgerungen 20

3.2 Nervus opticus nach Quetschung 20

3.2.1 Elektronenmikroskopische Befunde 20

3.2.2 Nervus opticus 24 Stunden nach Quetschung 21

3.2.2.1 Elekronenmikroskopische Befunde 21

3.2.2.2 Quantitative Auswertung 25

3.2.2.3 Graphische Darstellung 25

3.2.2.4 Folgerungen 26

3.2.3 Nervus opticus 6 Tage nach Quetschung 26

3.2.3.1 Elektronenmikroskopische Befunde 26

3.2.3.2 Quantitative Auswertung 30

3.2.3.3 Graphische Darstellung 30

3.2.3.4 Folgerungen 31

3.2.4 Nervus opticus 10 Tage nach Quetschung 32

3.2.4.1 Elektronenmikroskopische Befunde 32

3.2.4.2 Quantitative Auswertung 32

3.2.4.3 Graphische Darstellung 36

3.2.4.4 Folgerungen 37

4 DISKUSSION 40

4.1 Morphologische Veränderungen markhaltiger Fasern im Verlauf der sekundären Degeneration 40

4.1.1 Veränderungen der Axone außerhalb der peritraumatischen Zone 40

4.1.2 Peritraumatische Axonreaktionen 44

4.2 Metabolische Veränderungen im Zusammenhang mit der Wallerschen Degeneration 45

4.2.1 Proteinsynthese und Transportwege 45

4.2.1.1 Normale Stoffwechselfunktion des Zellkörpers 45

4.2.1.2 Normaler Stoffwechsel des Axons 45

4.2.1.3 Normaler Stoffwechsel der Synapsen 47

4.1.2.4 Stoffwechselfunktionen des Nervus opticus während der Wallerschen Degeneration 48

4.2.2 Änderung des Ionenmilieus 49

4.2.3 Enzymatische Veränderungen im peritraum. Bereich 50

4.3 Die Wallersche Degeneration im räumlich-zeitlichen Zusammenhang 51

4.3.1 Zeitlicher Beginn 51

4.3.2 Örtlicher Beginn 53

4.3.3 Degenerationsverlauf 55

5 ZUSAMMENFASSUNG 57

6 LITERATURVERZEICHNIS 58

7 TABELLENANHANG 66

1 EINLEITUNG

Definition: Die "Wallersche Degeneration" oder "sekundäre Faserdegeneration" bezeichnet den Untergang eines Axons samt seiner Myelinscheide nach Abtrennung von der Nervenzelle.

Dieser Vorgang kann nicht als einfache post-mortem Autolyse aufgefaßt werden, sondern stellt einen vitalen Prozeß mit eigenen Gesetzmäßigkeiten dar.

Bereits 1787 bemerkte ARNEMANN Veränderungen am distalen Abschnitt durchtrennter Nerven, die ebenso NASSE 1839 und CRUVEILHIER und vonROKITANSKY 1844 (zit.n.JACOB1957) beobachteten. Aber erst WALLER stellte 1852 eine dabei wirksame Gesetzmäßigkeit fest: "In a frog whose glossopharyngeal nerve has been divided it is found at the end of two months: the inferior portion only presents tubes full of black granules while those of the central part are unaltered".

Diese Erkenntnis drückte JACOB 100 Jahre später folgendermaßen aus: "Im abgetrennten distalen Teil des Neurons wirkt sich ein Zerfall der funktionellen und trophischen Einheit absolut gesetzmäßig als sogenannte sekundäre Wallersche Degeneration aus".

Die Wallersche Degenerationstheorie ist von vielen anderen Autoren bestätigt, erweitert und bezüglich der Veränderungen des proximalen Stumpfes auch berichtigt worden.
Sowohl am peripheren als auch zentralen Nerv wurden die regressiven Erscheinungen an Markscheide und Achsenzylinder, die progressiven an Schwannschen- und Gliazellen und die proliferativen am Gefäß-Bindegewebsapparat mit lichtmikroskopischen, histochemischen, elektrophysiologischen und in jüngster Zeit auch elektronenmikroskopischen Methoden genauer erfaßt. Aus der großen Zahl der Veröffentlichungen seien genannt: RAMON y CAJAL 1928, vanCREVEL und VERHAART 1963

(lichtmikroskopische Untersuchung), JOHNSON et al 1950, McCAMAN und ROBINS 1959, MAYER-ROSA 1970 (histochemische Untersuchung), LUSE und McCAMAN 1957, OHMI 1961, SCHLOTE 1970 (elektronenmikroskopische Untersuchung), ROSENBLUETH und DEMPSEY 1939, WEISS 1944 (elektronenphysiologische Untersuchung).

Trotz dieser Vielzahl an Untersuchungen blieben Probleme, über die widersprüchliche Meinungen herrschen, bestehen, wie z.B. über die Art der ersten ultrastrukturellen Veränderungen während der Faserdegeneration.
CAUSEY und HAUFFMANN (1955; zit.n.LEE 1963) sahen als erstes Neurofilamentaggregationen, VIAL beschrieb 1958 eine primäre Fragmentation des endoplasmatischen Retikulums und WEBSTER fand 1962 eine auffällige Mitochondrienakkumulation.

Ein anderes seit WALLER (1852) ungeklärtes Problem ist, ob die sekundäre Faserdegeneration zentrifugal vom Ort der Durchtrennung oder zentripetal von den terminalen Regionen aus fortschreitet, oder ob sie sich simultan über die ganze Nervenfaser ausbreitet.
1855 sprach sich LENT als erster für eine simultene Degeneration aus (zit.n. PARKER und PAINE 1934). Seiner Meinung schlossen sich unter anderen RAMON y CAJAL (1928), SCHLOTE (1970) und MAYER-ROSA (1970) an.
Dagegen beschrieben NEUMANN (1868), BUNGNER (1891), BETHE (1903; zit.n. PARKER und PAINE 1934), Parker und PAINE (1934), ROSENBLUETH und DEL POZO (1943), CAUSEY und PALMER (1950), BUBIS und WOLMAN (1965) und JOSEPH (1973) einen von proximal nach distal fortschreitenden Markfaserzerfall.
Die Meinung eines von distal nach proximal, das heißt zentripetalen Degenerationsverlaufes wurde sehr viel seltener vertreten:
KRAUSE (1860), RANVIER (1878; zit.n. PARKER und PAINE 1934), in jüngster Zeit von DONAT und WISNIEWSKI (1972), GILLIATH und HJORTH (1972), Hirrlinger (1973), Lent und ROCHA-MIRANDA (1974).

Die meisten der in der Einleitung aufgeführten Arbeiten beschäftigen sich mit Veränderungen an peripheren Nervenfasern. Über die Faser-

degeneration im zentralen Nervensystem liegen bisher wenige Untersuchungen vor, unter anderen von LUSE und McCAMAN (1957), JACOB (1957), LUSE (1958; zit.n. SCHLOTE 1970), TANI (1964), LAMPERT und CRESSMANN (1966), BIGNAMI (1968; zit.n. SCHLOTE 1970), SCHLOTE (1970) und WOLBURG (1976).

Den Nervus opticus der Ratte wählten TANI (1964), McMAHON und BARNETT (1966), SCHLOTE (1970), MEYER-KÖNIG (1971), BIGNAMI und ENG (1972), HIRRLINGER (1973) und COOK, GHETTI und WISNIEWSKI (1974) als Untersuchungsobjekt.

Für die vorliegende Arbeit ergibt sich folgende Fragestellung:

1) Welches sind die frühesten morphologischen Veränderungen in einer von ihrem trophischen Zentrum (Perikaryon) getrennten zentralen Nervenfaser?

2) Läuft die Wallersche Degeneration stadienförmig oder kontinuierlich ab?

3) Wo beginnt die sekundäre Faserdegeneration und wie schreitet sie fort?

1.1 Anatomie des Nervus opticus der Ratte

Der normale Nervus opticus der erwachsenen Ratte ist 10 mm lang und besitzt einen Durchmesser von 0,45 mm.
Nach Austritt aus den Augäpfeln verläuft er zum größten Teil (7mm) außerhalb der Schädelhöhle und tritt dann schräg von dorsal nach basal in den Canalis opticus ein (SCHLOTE 1970).
Er besteht nach MEYER-KÖNIG (1971) aus 107 085 $\pm$ 6 896 Nervenfasern, wobei es sich fast ausschließlich um markhaltige Fasern, deren Durchmesser zwischen 0,6 und 6,0 µm schwankt, handelt. Die Frage, ob auch marklose Fasern im Sehnerv der Ratte vorkommen, ist noch nicht endgültig geklärt (vanCREVEL 1963). Die fast ausschließlich zentripetal verlaufenden Fasern kreuzen zu 90 - 95% im Chiasma opticum (SCHLOTE 1970).
Die Fasern, deren Dicke zwischen Retina und Chiasma nicht variiert, sind gruppenweise angeordnet. Dazwischen befinden sich Oligodendrozyten, Astrozyten und Kapillaren als "Attribute der zentralen weißen Substanz" (vanCREVEL 1963). Ihr prozentualer Anteil nimmt zum Chiasma hin ab, während der Volumenanteil der Markfasern relativ zunimmt (MEYER-KÖNIG 1971).
Das Hüllmesenchym besteht aus der Vagina interna nervi optici, einer der Pia mater homologen Bindegewebsschicht, und, durch einen Subarachnoidalraum davon getrennt, aus der Vagina externa nervi optici, einem der Dura mater entsprechenden kollagenen Bindegewebe.

Bei Verwendung der Ratte als Untersuchungsobjekt ergeben sich folgende Vorteile:

Es liegen vor:

1) ein leicht zugängliches zentrales Markfasersystem
2) nahezu ausschließlich zentripetal verlaufende Fasern
3) nahezu unveränderte Faserdichte zwischen Retina und Chiasma opticum
4) fast vollständige Kreuzung der Fasern im Chiasma opticum
5) gute Reproduzierbarkeit operativer Eingriffe

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Material

Verwendet wurden erwachsene, 250 g schwere männliche Ratten des Wistarstammes (Herkunft Kißlegg/Allgäu).
Die Tiere wurden mit Äther narkotisiert.

2.2 Eingriff

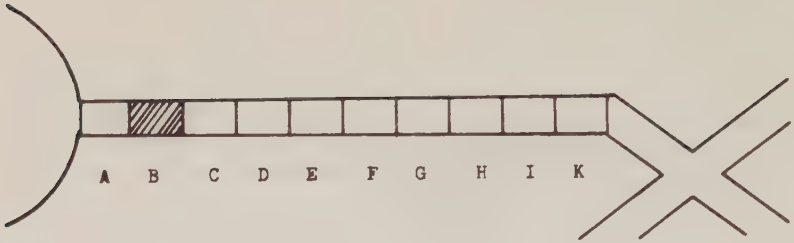
Der Nervus opticus wurde retrobulbär rechts freigelegt und mit einer stumpfen Pinzette gequetscht.
Nach Blutstillung und Einstreuen von Nebacetin-Puder wurde die Wunde vernäht.

2.3 Gewebsentnahme nach 24 Stunden, 6 und 10 Tagen in Äthernarkose

Nach Freilegen der Operationsstelle wurde der Nervus opticus in der Tiefe nahe dem Chiasma opticum scharf durchtrennt. Der Nervus opticus der linken Seite (Kontrollnerv) wurde retrobulbär scharf durchtrennt. Das Tier wurde dann durch eine Überdosis Äther getötet. Der Schädel wurde eröffnet und der Nervus opticus mit seinen distalen Abschnitten und dem Chiasma entnommen; zugleich wurden die Augäpfel mit den proximalen Opticusabschnitten entnommen. Für jeden der oben genannten Entnahmezeitpunkte wurde 1 Tier verwendet, insgesamt also 4 Tiere.

2.4 Aufteilung

Der proximale und distale Abschnitt des rechten gequetschten Nervus opticus wurden auf einer mit Wachs ausgegossenen Präparierschale aneinandergefügt. Die Länge des gesamten Nervus opticus beim erwachsenen Tier beträgt vom Bulbus oculi bis zum Chiasma 10 mm.
Die Lage der Quetschstelle und die Lage der 3 zur Untersuchung entnommenen Opticusabschnitte zeigt Abbildung 1.



Bulbus Nervus opticus Chiasma

Abschnitt B entspricht der Quetschstelle.
Der peritraumatische Abschnitt C wurde nicht untersucht.
Abschnitt D wurde untersucht, zeigte jedoch noch reichlich peritraumatische Axonreaktionen, sodaß die Erfassung der sekundären Wallerschen Faserdegeneration erst ab Abschnitt E möglich war.

Die Abschnitte E,G und I wurden der Untersuchung zugrunde gelegt:

Abschnitt E = Ort 1
Abschnitt G = Ort 2
Abschnitt I = Ort 3

Abschnitt K mußte wegen der Nähe des Chiasmas und der beginnenden Änderung der Faseranordnung ebenfalls unberücksichtigt bleiben.

Vom Kontrollnerv (Gegenseite) wurden jeweils die gleichen Abschnitte zur Untersuchung entnommen.

2.5 Fixierung, Einbettung und Schnittherstellung

Die entnommenen Opticusabschnitte wurden in 4% iger phosphatgepufferter Paraformaldehydlösung (pH 7,4) nach PEASE (1964) mindestens 24 Stunden fixiert.
Nach Auswaschen der Fixierlösung in 0,1 molarem Natriumcacodylat-

puffer mit 0,2 molarem Saccharosezusatz (pH 7,4) über eine Stunde erfolgte die Nachfixierung in 1% iger cacodylatgepufferter Osmiumtetroxidlösung, ebenfalls eine Stunde lang.
Es folgte die Entwässerung über die aufsteigende Alkoholreihe (je 30 min).
Nach Immersion in Propylenoxid als Lösungsvermittler (30 min) wurden die Gewebsstücke in ein Gemisch aus Propylenoxid Araldit 1+1 (1 Stunde), danach in ein Gemisch 1+3 (1 Stunde) überführt und anschließend in reines Araldit eingebettet. Hierzu wurden Silikonkautschuk-Flacheinbettungsformen (Fa. Balzers) verwendet.

Nach der Polymerisation im Wärmeschrank bei 60° C (12 Stunden) und anschließend bei 90° C (24 Stunden) erfolgte die Herstellung von 1 µm dicken Semidünnschnitten (Färbung mit 0,5% iger Toluidinblaulösung) und von 500 Å dicken Ultradünnschnitten am Ultramikrotom Porter-Blum MT 2.
Die Ultradünnschnitte wurden mit Uranylacetat und Bleiacetat kontrastiert.
Es wurden nur Nervenquerschnitte hergestellt.

2.6 Elektronenmikroskopische Untersuchung und photographische Dokumentation

Die elektronenmikroskopischen Aufnahmen erfolgten am EM 9 S 2 der Firma Zeiss (Oberkochen).
Von jedem Präparat wurden bei Vergrößerungsstufe 2 (entspricht 5 000 facher Vergrößerung) 13 - 18 Bilder angefertigt, und zwar in einem Bereich, der sich bei Vergrößerungsstufe 1 (2 000 fache Vergrößerung) um 2 quadratische Bildfelder vom Hüllmesenchym aus nach innen erstreckte. Die Beschränkung auf die Randzone diente der Vergleichbarkeit der Resultate, da die Qualität der Gewebsfixierung von der Randzone zum Zentrum des Nervs hin abnimmt.

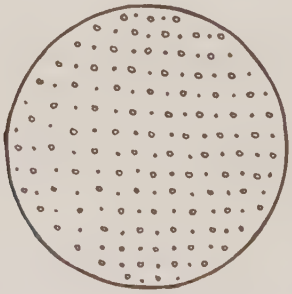
2.7 Vergrößerung der elektronenmikroskopischen Aufnahmen

Die Aufnahmen erreichten nach 3,5 facher Vergrößerung der elektronenmikroskopischen Negative eine Gesamtvergrößerung von 17 500 : 1.

2.8 Auswertung

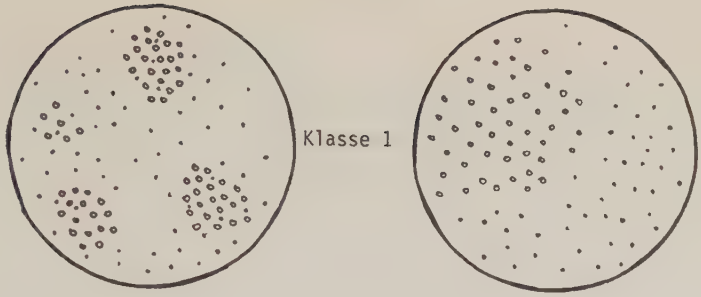
Zur Erlangung quantitativer Aussagen über den Degenerationsverlauf wurden die Axone in den Bildern mittels einer Lupe (6 fache Vergrößerung) aufgrund der in ihnen auftretenden submikroskopischen Veränderungen in 6 Klassen eingeteilt.
Die Klassifizierung richtete sich nach Filament-, Tubuli- und Axoplasmaveränderungen. Markscheiden-, Glia-, Gefäß- und Mesenchymalterationen wurden nicht berücksichtigt.

Klasse 0 : völlig homogene Verteilung und Durchmischung der Mikrotubuli und Axonfilamente

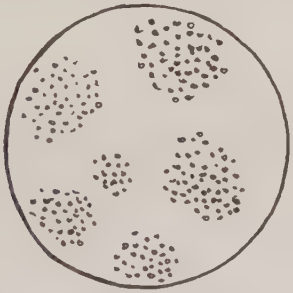


Klasse 0

Klasse 1 : ungleichmäßige Verteilung der beiden Organellen über den Axonquerschnitt.
Dazu gehören Formationen aus eng zusammengelagerten Tubuli auf der einen und Filamenten auf der anderen Hälfte des Axons und auch herdförmige Anordnungen der beiden Organellentypen, siehe Schema Seite 15.

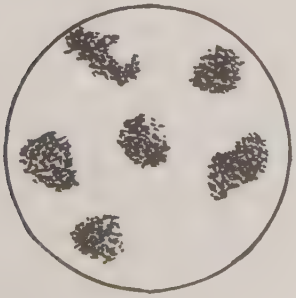


Klasse 2a : herdförmige Unschärfe von Tubuli und Filamenten, ansonsten noch helles Axoplasma



Klasse 2b : generalisierte Unschärfe der Mikrotubuli und Filamente

Charakteristisch für Klasse 2 ist, daß punktförmige Strukturen gerade noch zu erkennen sind, und als Abgrenzung gegenüber Klasse 3, daß das Axoplasma (Grundcytoplasma) noch hell erscheint.



Klasse 3a : herdförmige,flockige Verdichtung und Zusammenlagerung von Tubuli und Filamenten; vereinzelt osmiophile Stellen im Plasma, siehe schematische Darstellung Seite 15.

Klasse 3b : allgemein flockige Verdichtung und Schwärzung (Osmiophilie) des Axoplasmas ohne helle Bezirke dazwischen.
In Klasse 3 sind in den dunklen Bezirken keine Einzelstrukturen mehr erkennbar; das Axoplasma erscheint dunkel.

Klasse 4 : nicht klassifizierbare Axone, d.h. Axone, die nicht einer der vorherigen Klassen zugeteilt werden können. Dazu gehören Übergangsformen zwischen den einzelnen Klassen, diffuse wolkenartige Axonveränderungen und dilatierte Axone mit Organellenanhäufungen.

2.9 Statistische Berechnung

Nach Zuordnung zu den jeweiligen Degenerationsklassen wurden die Axone ausgezählt und die einzelnen Klassen prozentual verrechnet. Von jeder Schnittstelle wurden 2 724 bis 3 279 Fasern ausgezählt. Die gewonnenen Daten entsprechen somit Stichproben von Alternativdaten, bzw. Stichproben mit mehreren Merkmalen. Die Stichproben umfassen die elektronenmikroskopischen Aufnahmen von je 3 Schnittstellen (Orte 1,2,3) des Kontrollnerven und der degenerierenden Nerven zu 3 Entnahmezeitpunkten (24 Stunden, 6 und 10 Tage), insgesamt also 12 Stichproben. Die Merkmale entsprechen dem Grad der Schädigung, d.h. den Degenerationsklassen 0, 1, 2a, 2b, 3a und 3b. Die Degenerationsklasse 4 (nicht klassifizierbare Axone) wurde nicht in die statistische Auswertung einbezogen.

Zur statistischen Prüfung der Nichtgleichheit der Grundgesamtheiten dieser Stichproben wurde der k x 2-Felder-χ^2-Test nach BRANDT und SNEDECOR (SACHS, 1973) verwendet. Mit diesem 4-Feldertest lassen sich je 2 Stichproben von Alternativdaten daraufhin untersuchen, ob sie als Zufallsstichproben aus einer durch die 4 Randsummen repräsentierten Grundgesamtheit stammen. Unter der Nullhypothese: alle Stichproben stammen aus Grundgesamtheiten mit dem Häufigkeitsverhältnis x: (n-x) erwarten wir in den k x 2 Feldern eine zu den Randsummen proportionale Häufigkeitsverteilung. Zur Entscheidung über Beibehaltung oder Ablehnung der Nullhypothese der Homogenität k-binominaler Stichproben diente der χ^2-Test.

3 ERGEBNISSE UND FOLGERUNGEN

3.1 Nichtgeschädigter Nervus opticus (Kontrollnerv)

3.1.1 Elektronenmikroskopische Befunde

Das elektronenmikroskopische Übersichtsbild (Vergrößerungsstufe 2) des normalen, unveränderten Nervus opticus zeigt gleichmäßig geordnete Nervenfasern. Dünne und dicke Fasern sind regellos vermischt und liegen dicht nebeneinander. Die Myelinlamellen sind stellenweise aufgelockert (=Fixationsartefakt), die Axone weisen neben runden verschiedene ovaläre Querschnitte, teilweise mit leichten Einbuchtungen auf.

Bei näherer Betrachtung enthalten die Axone Filamente und Mikrotubuli. Erstere stellen sich im elektronenmikroskopischen Bild je nach Schnittebene als punkt- bis strichförmige Anschnittprofile, letztere als kleine Ringe dar. Diese beiden Organellentypen sind gleichmäßig über den Querschnitt verteilt und bilden ein lockeres Netzwerk (Klasse 0). Es kommen auch Axone mit lokal voneinander getrennten Tubuli und Filamenten, aber auch Fasern mit ungleichmäßiger Verteilung der beiden Organellentypen vor (Klasse 1). Folglich muß neben dieser völlig homogenen Anordnung von Tubuli und Filamenten auch die ungleichförmige Verteilung als normal angesehen werden, diese Anordnung überwiegt sogar im normalen Axon.
Im ungeschädigten Nerv lassen die Mitochondrien eine Doppelmembran und teilweise differenzierbare Innenlamellen erkennen. Sehr vereinzelt kommen große geschwollene Mitochondrien mit einer hellen Matrix und fragmentierter Innenmembran vor.
Alle diese Organellen schwimmen im axonalen Grundcytoplasma, einem Medium geringer Elektronendichte, das sich hell und strukturlos darstellt und gegen die Markscheide durch das Axolemm abgegrenzt ist.

Zwischen Axolemm und Markscheide befindet sich das innere Mesaxon, das in manchen Fasern als heller Raum sichtbar wird.

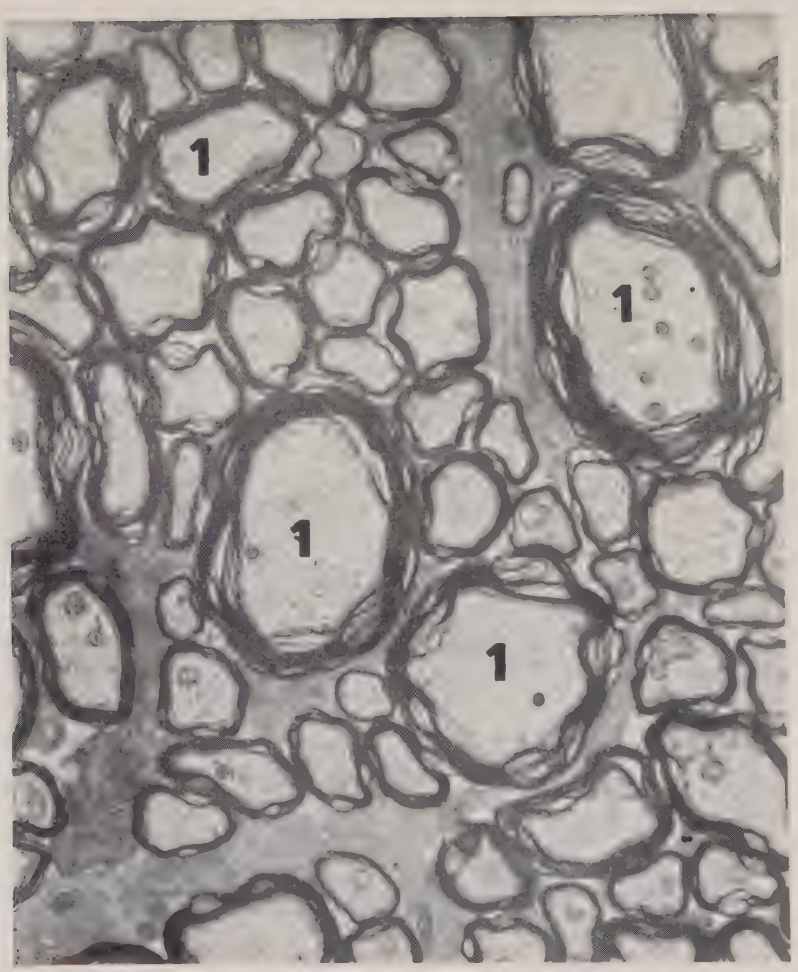


Abb. 2 Kontrollnerv, Schnittstelle 2

Das Axoplasma der Sehnervenfasern ist hell, die Axonfilamente und -tubuli sind unregelmäßig verteilt, zeigen jedoch scharfe Konturen. Dies entspricht gemäß der Definition Axonveränderungen der Klasse 1.

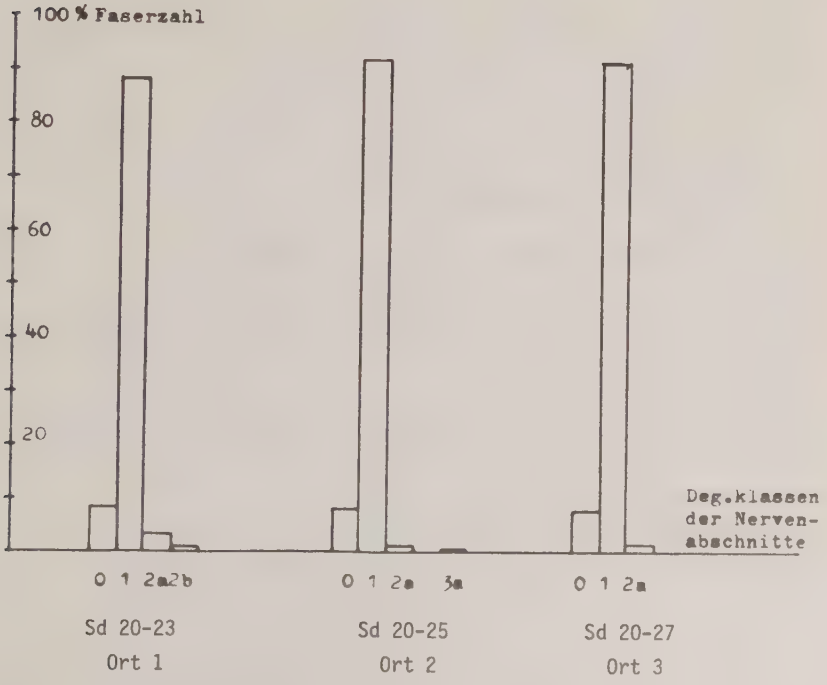
Neg.Nr. 09688, Maßstab 17 500 : 1

Außer diesen als normal zu betrachtenden Axonen kommen in geringerer Anzahl die Klassen 2a, 2b, 3a und 3b im Kontrollnerv vor.

3.1.2 Quantitative Auswertung (prozentuale Angaben ohne Berücksichtigung der Klasse 4)(Kontrollnerv)

	0	1	2a	2b	3a	3b	ausgezählte Fasern
Sd 20-23= Ort 1	8,2	88,1	3,0	0,4			1224
Sd 20-25= Ort 2	7,6	91,4	0,9		0,1		1255
Sd 20-27= Ort 3	7,5	91,2	1,3				800

3.1.3 Graphische Darstellung (Kontrollnerv)



3.1.4 Folgerungen

- Im normalen, nicht geschädigten Nerv kommen in überwiegender Mehrzahl Axone der Klasse 1 vor.

- Axone der Klasse 0 werden nur selten beobachtet, deshalb sind für die weiteren Untersuchungen Klasse 0 und auch Klasse 1 als normale Zustandsformen des Axons anzusehen.

- Alle weiteren Klassen kommen in nur sehr geringen prozentualen Anteilen vor.

- Zwischen proximalem und distalem Abschnitt bestehen keine wesentlichen Unterschiede im Auftreten von Fasertypen der beschriebenen Klassen.
  (proximal = perikaryonnah, distal = perikaryonfern)

3.2 Nervus opticus nach Quetschung

3.2.1 Elektronenmikroskopische Befunde (allgemein)

Das elektronenmikroskopische Übersichtsbild erscheint unregelmäßiger als beim normalen Nerv.
Die Myelinlamellen spalten sich auf und bilden teilweise wellige Konturen mit In- und Exvaginationen bis hin zur Markballenbildung.
Der Faserquerschnitt verliert seine runde bis ovale Form und wird unregelmäßiger in seinem Aussehen.
Es kommen auch vereinzelt ödematös geschwollene Axone vor.
Tubuli und wenig später auch die Filamente werden unscharf oder

verlieren völlig ihre Struktur und bilden granuläre Massen, zwischen denen teilweise Zytoplasmaanteile als helle Bezirke zu sehen sind. Durch die Zunahme der Osmiophilie erscheint in diesen Fasern das Axon insgesamt dunkel.
Mitochondrien und endoplasmatisches Retikulum sind geschwollen, aber nicht vermehrt.
Ein häufig anzutreffendes Phänomen ist die Schwellung des inneren Mesaxons, wobei die Axone selbst ganz an den Rand gedrängt werden und durch die Schrumpfung des Axoplasmas ein dunkles Aussehen erhalten.

3.2.2 Nervus opticus 24 Stunden nach Quetschung

3.2.2.1 Elektronenmikroskopische Befunde

Im elektronenmikroskopischen Bild ist es wegen der auftretenden Übergangsformen manchmal schwer zwischen den beiden Klassen 1 und 2a (Unschärfe der Filamente und Mikrotubuli) zu differenzieren.

Eine Schwellung des inneren Mesaxons kann in vielen Fällen beobachtet werden.

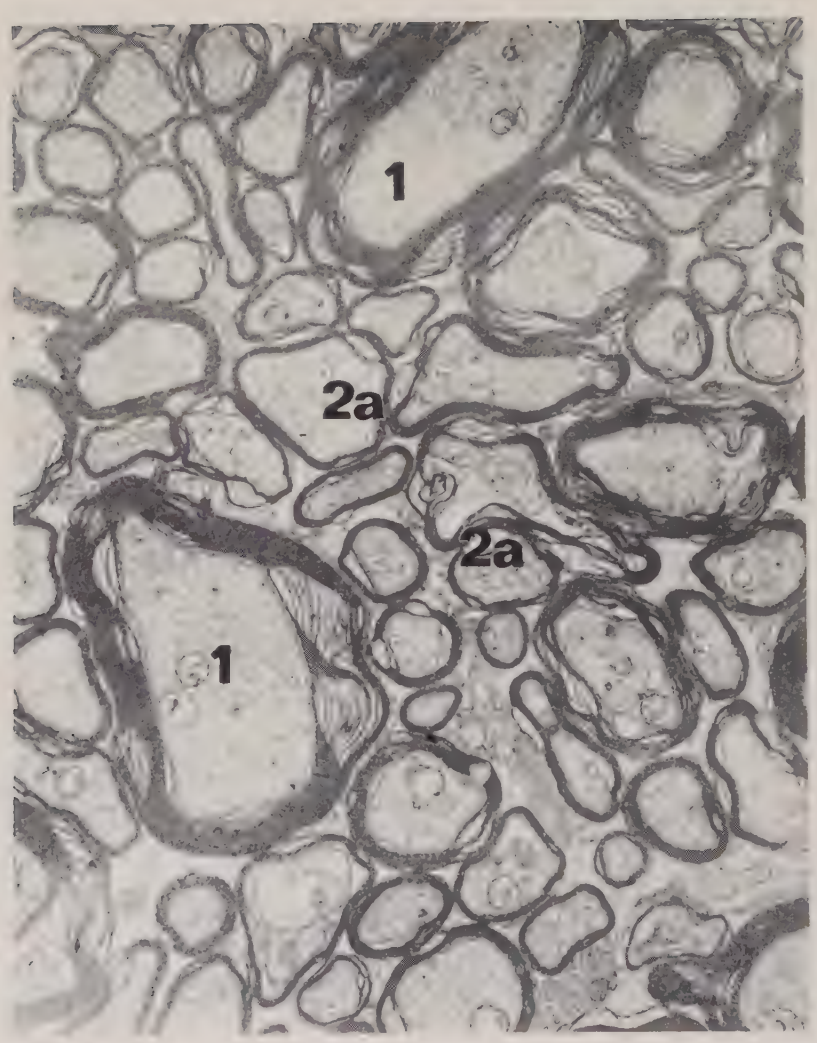


Abb. 3 Sehnerv 24 Stunden nach Quetschung, Schnittstelle 1

Neben Fasern der Klasse 1 finden sich Nervenfasern, deren Axone eine leichte Unschärfe bis beginnenden Zerfall der Filamente und vor allem der Tubuli zeigen: Klasse 2a. In diesen Fasern sind die Mitochondrien und endoplasmatischen Zisternen manchmal geschwollen.

Neg.Nr. 9162, Maßstab 17 500 : 1

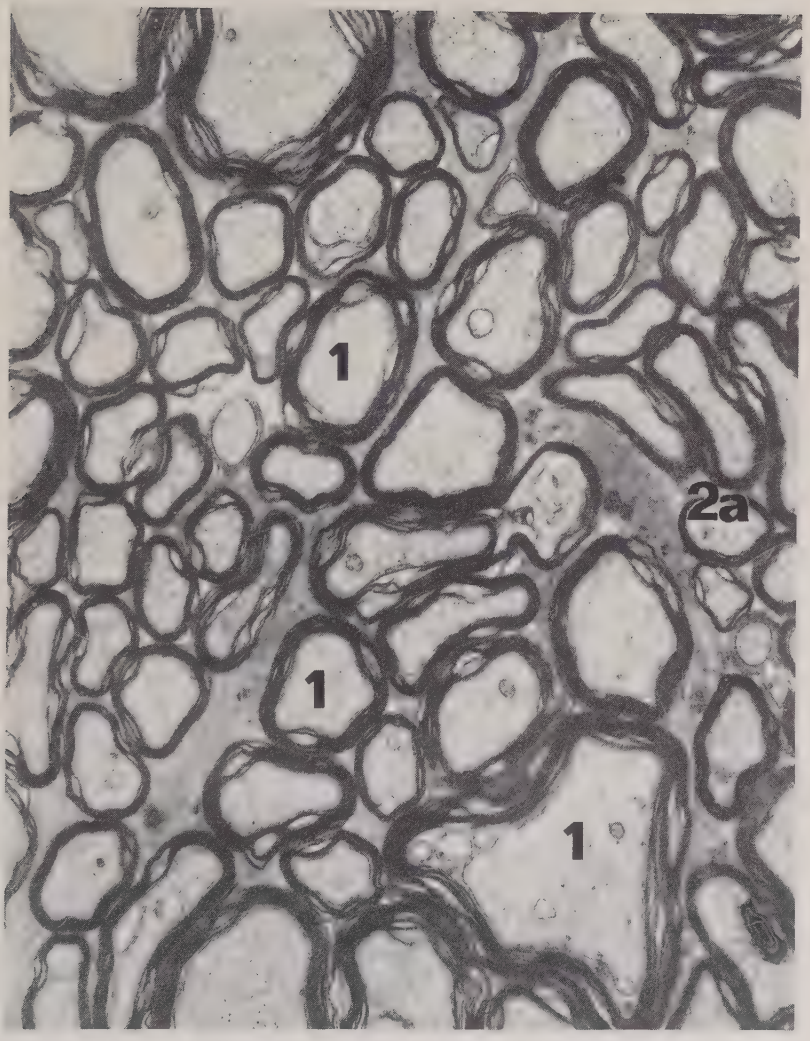


Abb. 4 Sehnerv 24 Stunden nach Quetschung, Schnittstelle 2

Die Axonquerschnitte bieten überwiegend das Bild der Klasse-1-Fasern, nur wenige Fasern entsprechen Klasse 2a. Filamentreichtum der Gliafortsätze

Neg.Nr. 09183, Maßstab 17 500 : 1

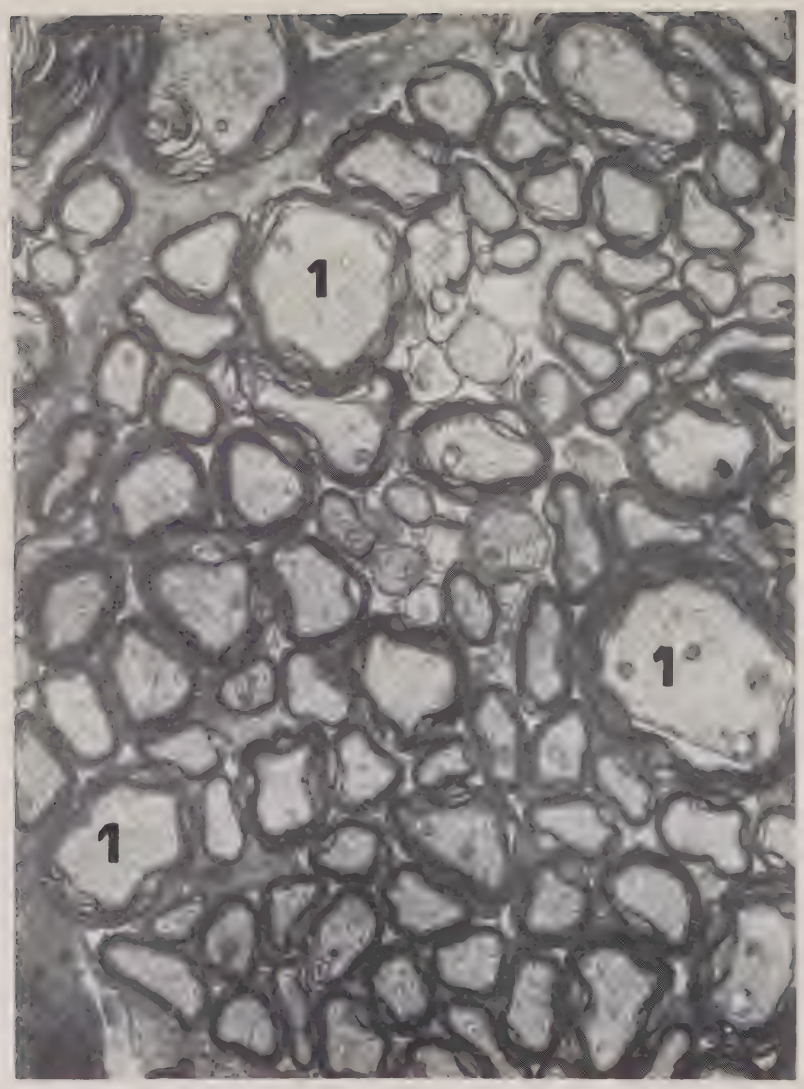


Abb. 5 Sehnerv 24 Stunden nach Quetschung, Schnittstelle 3

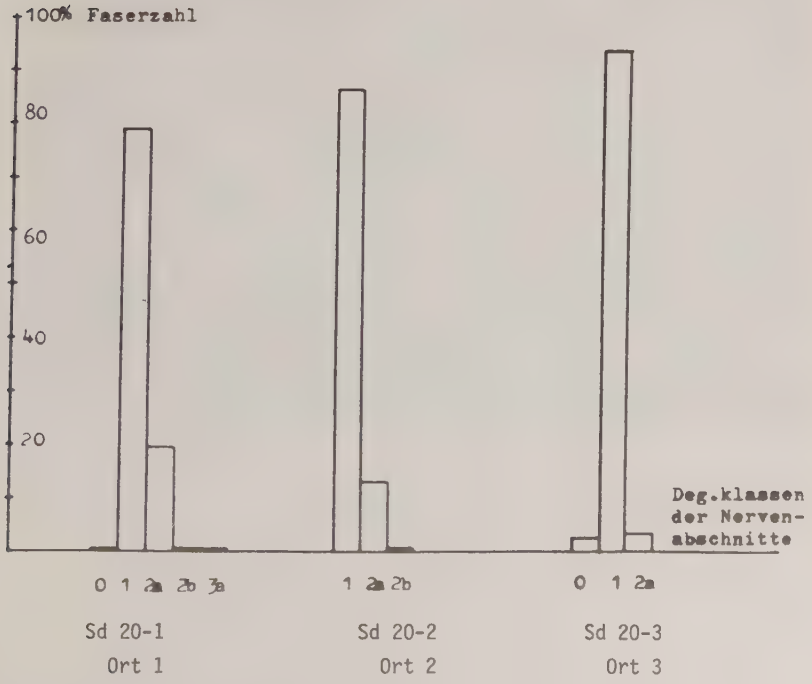
Die Axone zeigen fast alle das Verteilungsmuster der Klasse 1. Klasse - 2a - Fasern kommen nur sehr selten vor.

Neg.Nr. 09209, Maßstab 17 500 : 1

3.2.2.2 Quantitative Auswertung (prozentuale Angaben ohne Berücksichtigung der Klasse 4)(24-Stunden-Stad.)

	0	1	2a	2b	3a	3b	ausgezählte Fasern
Sd 20-1=Ort1	0,6	79,0	19,5	0,4	0,6		942
Sd 20-2=Ort2		86,5	12,9	0,6			1043
Sd 20-3=Ort3	2,6	94,1	3,4				1067
							3052

3.2.2.3 Graphische Darstellung (24-Stunden-Stadium)



3.2.2.4 Folgerungen

- 24 Stunden nach vollständiger Quetschung kommen überwiegend normale Axone (Klasse 0 und 1) vor.

- Klasse 2a schließt sich als erste sichere Degenerationsform an, was an den zahlreichen Obergangsformen zu Klasse 1 deutlich wird, und nimmt deutlich gegenüber dem Kontrollnerv zu.

- Schwere Degenerationsklassen wie 3a oder 3b kommen nur selten vor.

- Es ist ein leichter proximo-distaler Gradient erkennbar, d.h. höhere Klassen sind perikaryonnahe häufiger zu finden. An der distalen perikaryonfernen Schnittstelle ähneln die Verhältnisse der Klassenverteilung denen des Kontrollnervs. Mit anderen Worten, im läsionsnahen Abschnitt des Nerven (Ort 1) treten zu diesem Zeitpunkt bereits Axone in einem fortgeschrittenen Degenerationsstadium auf, deren Häufigkeit in den übrigen, läsionsfernen Abschnitten (Orte 2 und 3) graduell abnimmt.

3.2.3 Nervus opticus 6 Tage nach Quetschung

3.2.3.1 Elektronenmikroskopische Befunde

Im elektronenmikroskopischen Bild treten immer noch Obergangsformen zwischen den Klassen 1 und 2a auf.
Bemerkenswert ist eine verstärkte Mitochondrien- und Retikulumschwellung im Axoplasma.
Besonders auffällig zeigt sich in dem Axoplasma einzelner Axone der Schnittstelle 1 eine Vermehrung von teilweise geschwollenen, direkt unter dem Axolemm angeordneten Organellen.

Abb. 6 Sehnerv 6 Tage nach Quetschung, Schnittstelle 1

Peritraumatische Axonreaktion einzelner Fasern (R). Neben den vorherrschenden Fasern der Klasse 1 finden sich Fasern aller Degenerationsstufen, auf diesem Bild z.B. 3b. Erste Formveränderungen der Markscheiden (M).

Neg.Nr. 09352, Maßstab 17 500 : 1

Abb. 7 Sehnerv 6 Tage nach Quetschung, Schnittstelle 2

Über die Hälfte der Fasern gehört noch zu Klasse 1.
Fasern der terminalen Degenerationsform (Klasse 3b)
treten wesentlich häufiger auf als in Schnittstelle 1.

Neg.Nr. 09368, Maßstab 17 500 : 1

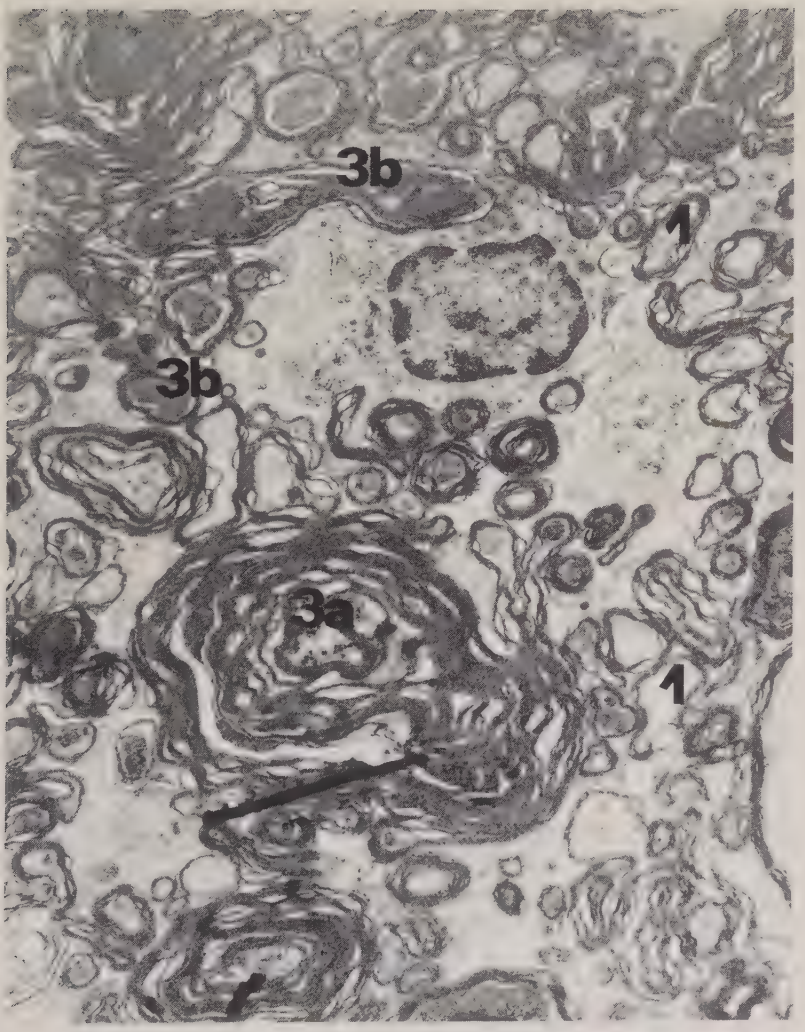


Abb. 8 Sehnerv 6 Tage nach Quetschung, Schnittstelle 3

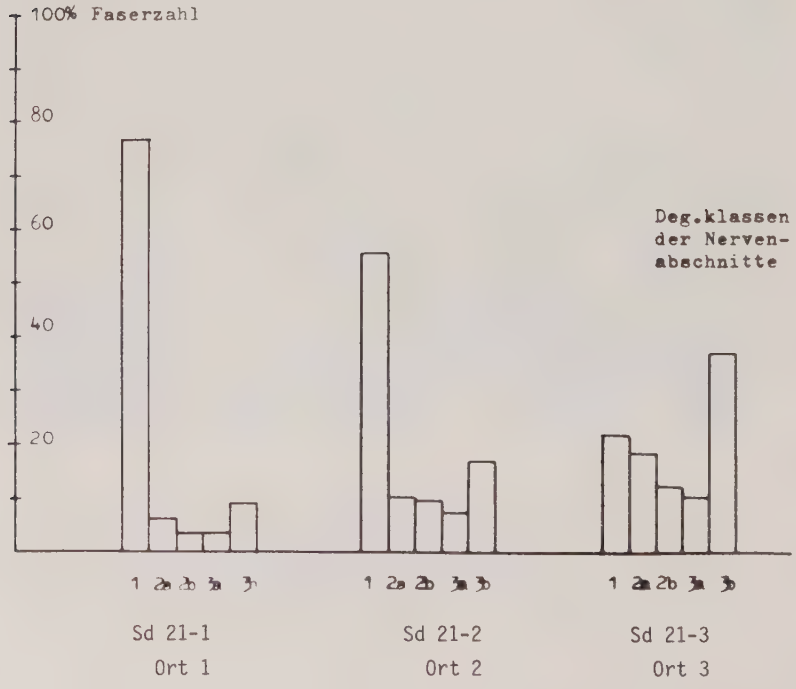
Klasse-1-Fasern sind wesentlich seltener, Klasse-3b-Fasern häufiger anzutreffen als in Schnittstelle 2.
Die Formveränderungen der Markmäntel sind sehr stark ausgeprägt.

Neg.Nr. 09388, Maßstab 17 500 : 1

3.2.3.2 Quantitative Auswertung (prozentuale Angaben ohne Berücksichtigung der Klasse 4)(6-Tage-Stad.)

	0	1	2a	2b	3a	3b	ausgezählte Fasern
Sd 21-1=Ort1		77,0	6,6	3,6	3,8	9,0	1371
Sd 21-2=Ort2		55,8	10,2	9,5	7,6	16,9	896
Sd 21-3=Ort3		21,9	18,2	12,5	10,3	37,0	777
							3044

3.2.3.3 Graphische Darstellung (6-Tage-Stadium)



Statistischer Vergleich der Schnittstellen 1, 2 und 3 nach 6 Tagen
Signifikanztest nach BRANDT-SNEDECOR (SACHS, 1973)

6T 1	/	6T 2	$0{,}025 < p < 0{,}05$	eben noch signifikant
6T 2	/	6T 3	$p < 0{,}0005$	hohe Signifikanz
6T 1	/	6T 3	$p < 0{,}0005$	hohe Signifikanz

3.2.3.4 Folgerungen

- 6 Tage nach Läsion ist die Degeneration auf der ganzen Länge des abgetrennten Nervus opticus in Gang; alle Degenerationsklassen werden erreicht.

- Die Anzahl der normalen Axone sinkt bis unter die Hälfte der Axongesamtzahl ab (= 3/4 der Gesamtzahl an der proximalen Schnittstelle, 1/4 an der distalen).

- Alle anderen Klassen nehmen auf Grund der Abnahme von Klasse 1 zu.

- 37% erreichen eine allgemeine flockige Verdichtung des Axoplasmas (Klasse 3b), was der schwersten Degenerationsstufe entspricht.

- An der distalen Schnittstelle sind bereits viele Fasern in der schwersten Degenerationsform angelangt, was für die beiden proximaleren Schnittstellen, in denen hauptsächlich normale Axone gefunden werden, nicht gilt. Daraus wäre der Schluß zu ziehen, daß distale Abschnitte früher degenerieren oder die Degenerationsklassen dort schneller durchlaufen werden.

- Im Vergleich mit dem 24-Stunden-Stadium ergibt sich somit ein unterschiedliches Degenerationsverhalten der proximalen und der distalen Opticusabschnitte in Abhängigkeit von der Zeit.

3.2.4 Nervus opticus 10 Tage nach Quetschung

3.2.4.1 Elektronenmikroskopische Auswertung

Die Auswertung der elektonenmikroskopischen Aufnahmen wird dadurch erschwert, daß die Faserdurchmesser kleiner geworden sind und nicht immer differenziert werden können, was sich auch in der Gesamtzahl der gezählten Axone niederschlägt.

Die Organellenschwellungen und -vermehrungen treten noch teilweise auf, können jedoch häufig wegen des generell dunklen Aspekts der Fasern nicht beurteilt werden.

3.2.4.2 Quantitative Auswertung des 10-Tage-Stadiums (prozentuale Angaben ohne Berücksichtigung der Klasse 4)

	0	1	2a	2b	3a	3b	ausgezählte Fasern
Sd 22-1=Ort1		27,5	16,2	6,4	31,2	28,7	1063
Sd 22-2=Ort2		7,1	13,9	8,5	26,8	43,8	680
Sd 22-3=Ort3		5,5	13,4	17,9	20,2	43,1	981
							2724

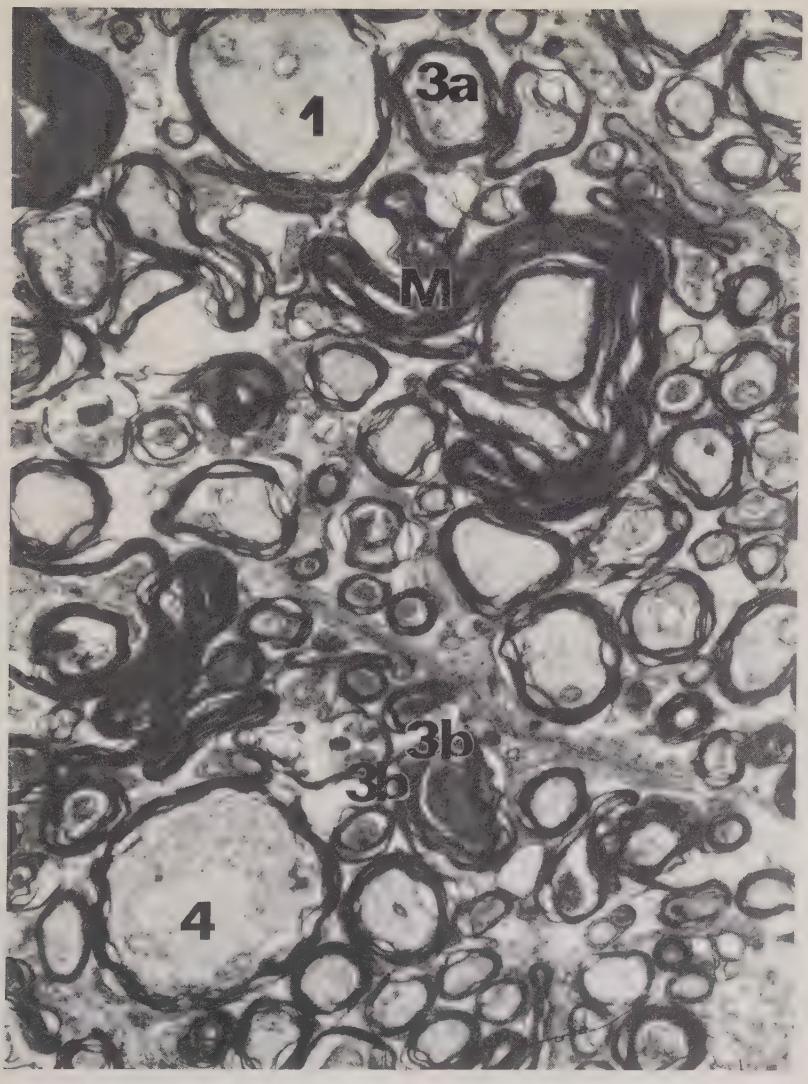


Abb. 9 Sehnerv 10 Tage nach Quetschung, Schnittstelle 1

Den Hauptanteil bilden Fasern der Klassen 1, 3a und 3b.
Die Markmäntel mehrerer Fasern zeigen Formveränderungen (M).

Neg.Nr. 09415, Maßstab 17 500 : 1

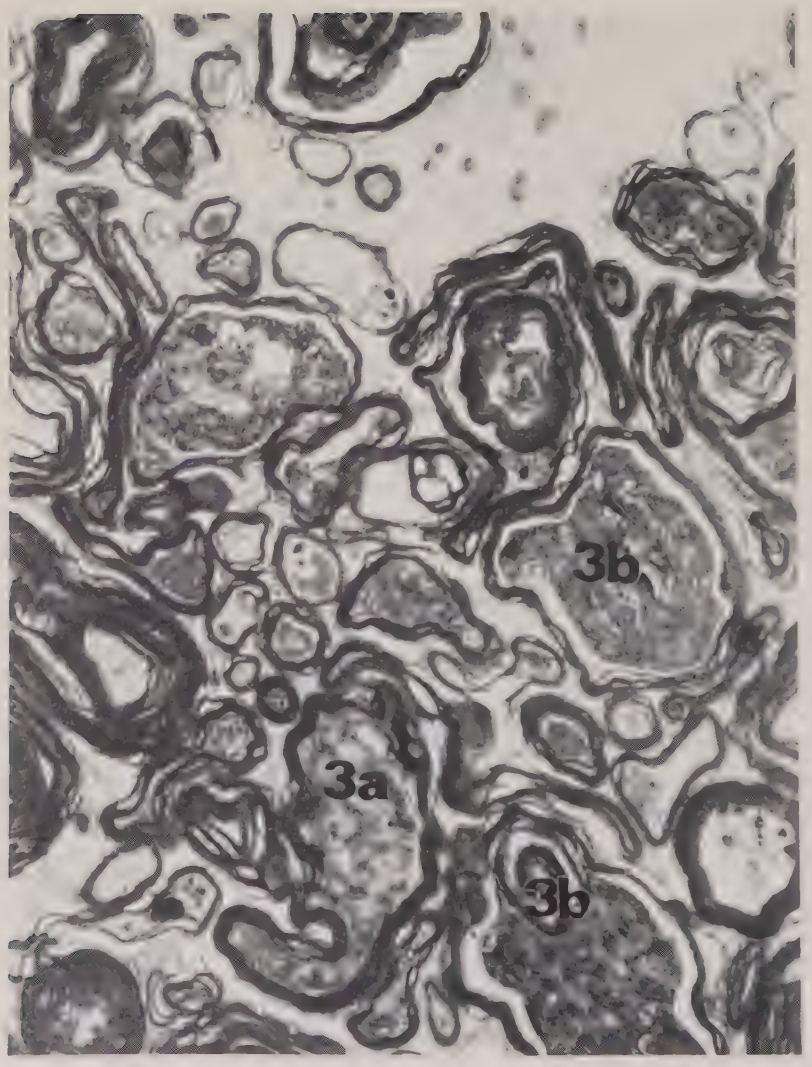


Abb. 10 Sehnerv 10 Tage nach Quetschung, Schnittstelle 2

Es finden sich in überwiegendem Maße Fasern der Klasse 3b (= terminale Degenerationsform).

Neg.Nr. 09440, Maßstab 17 500 : 1

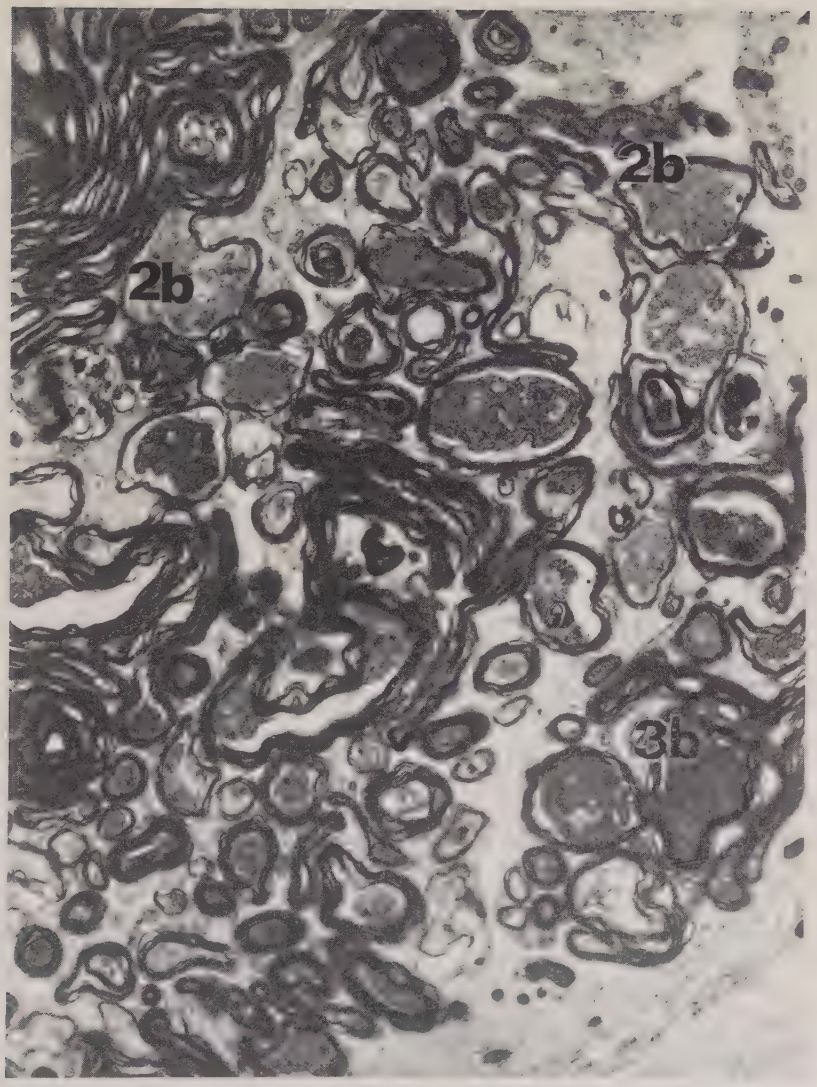
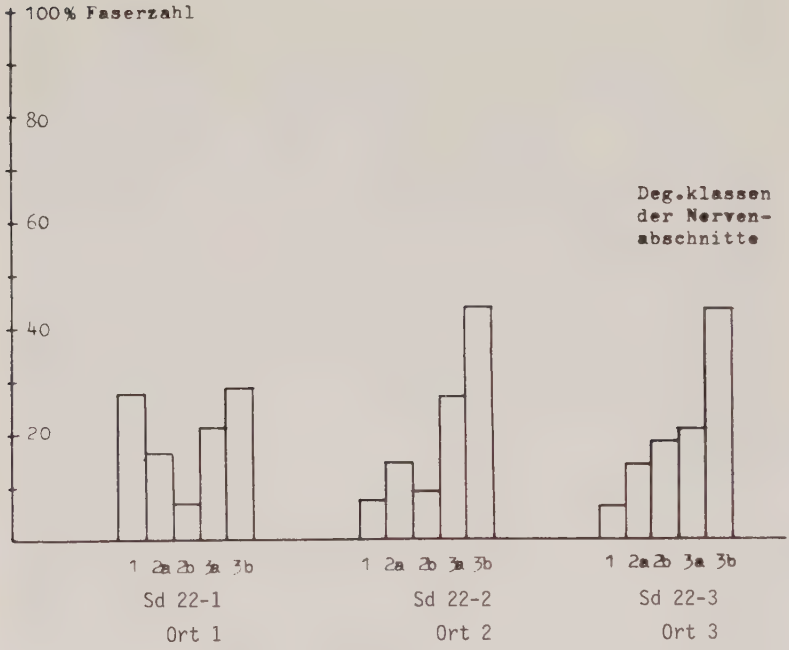


Abb. 11 Sehnerv 10 Tage nach Quetschung, Schnittstelle 3

Die Verteilung der Faserklassen entspricht im wesentlichen derjenigen in Schnittstelle 2.
Markscheidenveränderungen finden sich häufiger als dort.

Neg.Nr. 09405, Maßstab 17 500 : 1

3.2.4.3 graphische Darstellung (10-Tage-Stadium)



Statistischer Vergleich der Schnittstellen 1, 2 und 3 nach 10 Tagen
Signifikanztest nach BRANDT-SNEDECOR (SACHS, 1973)

10T 1	/	10T 2	$0{,}001 < p < 0{,}005$	wenig signifikant
10T 2	/	10T 3	$0{,}1 < p < 0{,}2$	nicht signifikant
10T 1	/	10T 3	$p < 0{,}0005$	hoch signifikant

3.2.4.4 Folgerungen

- 10 Tage nach Quetschung kommt es zu einer weiteren Abnahme der normalen Axone und zu einer Verringerung des Faseranteils der Klasse 2a.

- In den Klassen 2b und 3b sind erhebliche Zunahmen zu verzeichnen, während sich Klasse 3a schwankend verhält.

- Der Hauptanteil der Axone befindet sich in Klasse 3b (43,1% distal). Das bedeutet, daß die schweren Degenerationsformen auf Kosten der leichten zugenommen haben.

- Die schweren Degenerationsklassen treten distal am häufigsten auf.

- Die Degenerationsprofile der medialen und der distalen Schnittstelle unterscheiden sich kaum mehr, d.h. daß jetzt an Schnittstelle 3, wo im Vergleich zu Schnittstelle 2 die Degeneration schon länger in Gang ist, weniger Fasern in das Endstadium der Degeneration eingetreten sind.

- Je länger die Degeneration andauert, desto mehr verschiebt sich der relative Anteil degenerierender Axone von distal nach proximal.

Statistischer Vergleich jeweils gleicher Orte zu verschiedenen Zeitpunkten
Signifikanztest nach BRANDT-SNEDECOR (SACHS, 1973)

6T 1 / 10T 1	$p < 0{,}0005$	hoch signifikant
6T 2 / 10T 2	$p < 0{,}0005$	hoch signifikant
6T 3 / 10T 3	$0{,}001 < p < 0{,}005$	schwach signifikant

- Der Vergleich dieser beiden Degenerationsstadien ergibt ein Weiterschreiten der Degeneration jetzt hauptsächlich nur noch in den proximalen Opticusanteilen.

- Der Degenerationsprozeß an der distalen Schnittstelle hat in seiner Geschwindigkeit abgenommen (vgl. 6T 3/ 10T 3), d.h. nur mehr wenige Axone erreichen das schwerste Degenerationsstadium, da die meisten Axone dieses Stadium jetzt bereits erreicht haben.

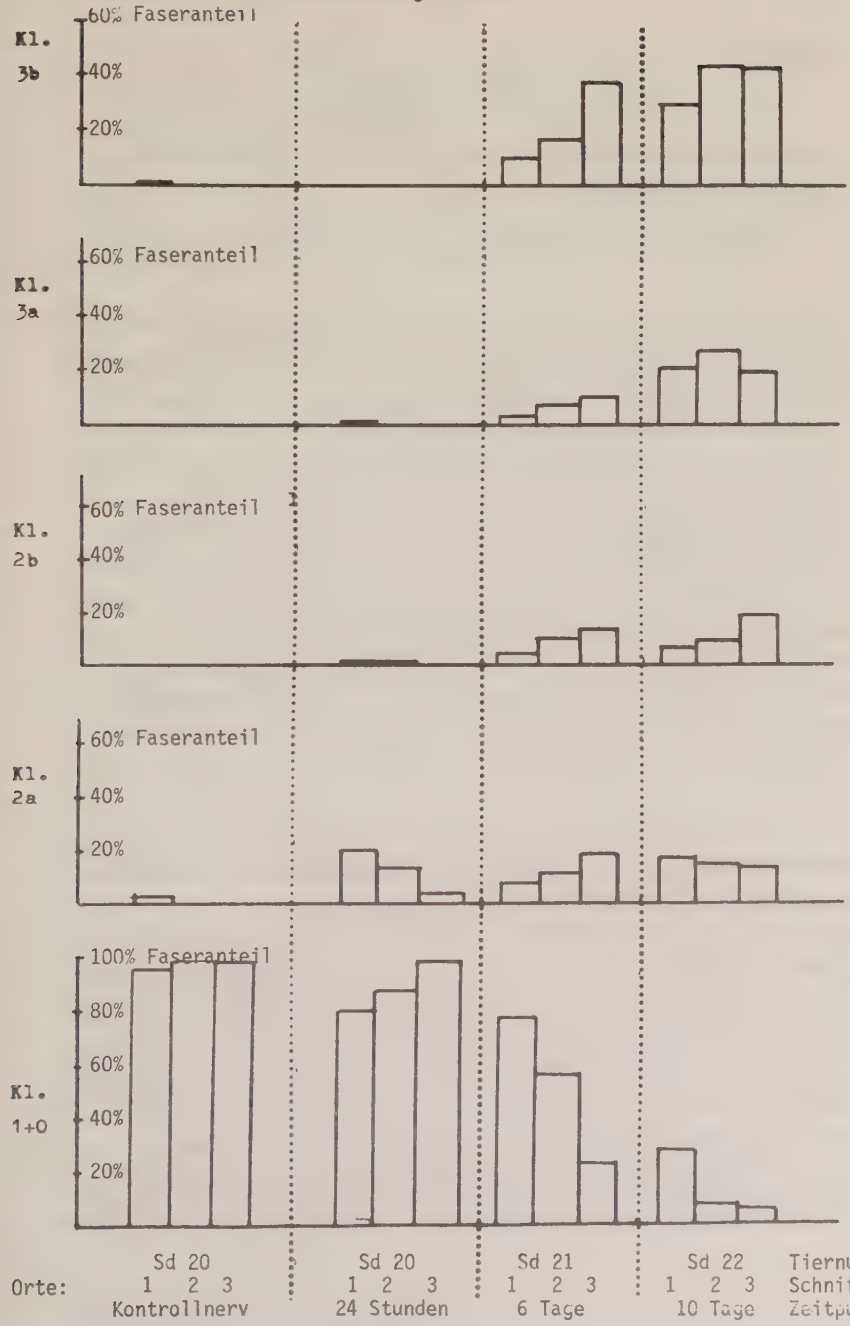
Es ergeben sich folgende zu diskutierende Thesen:

Die morphologischen histologischen Veränderungen laufen stadienförmig ab.

Der Degenerationsprozeß beginnt distal.

Das Maximum der Degenerationsgeschwindigkeit verschiebt sich im Laufe der Veränderungen von distal nach proximal.

Prozentsatz degen. Fasern
getrennt für die einzelnen Deg.klassen



Zusammenfassende graphische Übersicht

4 DISKUSSION

4.1 Morphologische Veränderungen markhaltiger Fasern im Verlauf der sekundären Degeneration

4.1.1 Veränderungen der Axone außerhalb der peritraumatischen Zone

Zu Beginn der Untersuchungen über degenerierende Nervenfasern waren viele Forscher der Ansicht, daß nur die Myelinscheide degeneriere, der Achsenzylinder jedoch intakt bleibe.
Als Vertreter dieser These seien genannt: PHILLIPPEAU (1866), ERB (1868), WOLBERG (1883; zit.n. BUCY 1928).
Daß auch die Integrität des Axons angetastet wird, erkannten WALLER (1852), RANVIER (1873), MARINESCO (1905; zit.n. BUCY 1928) und CAJAL (1928). BETHE (1903; zit.n. PARKER und PAINE 1934) ging noch einen Schritt weiter, indem er aus der veränderten Anfärbbarkeit des Axons schloß, daß die Degeneration des neurofibrillären Systems den morphologischen Veränderungen des Myelins vorausgeht. Sehr viel später wurde diese Beobachtung von OHMI (1961), WECHSLER und HAGER (1962), NATHANIEL und PEARSE (1963) und anderen mit elektronenmikroskopischen Methoden bestätigt.

Die ersten systematischen Untersuchungen über morphologische Veränderungen degenerierender, von ihrem Perikaryon abgetrennter Nervenfasern führte WALLER (1852) durch.
4 bis 5 Tage nach Läsion fand er veränderte Fasern. Nach 10 Tagen hatten sich rundliche, mehr oder weniger koagulierte Massen gebildet, die sich im Laufe der Zeit in schwarze Granula umwandelten.
Als erster teilte CAJAL (1928) den Degenerationsverlauf mittels einer sehr differenzierten Färbetechnik in Stadien ein. Das erste erkennbare Phänomen stellte für ihn die "moniliforme oder variköse Umwandlung" des Axons dar, was er folgendermaßen beschrieb:
"The axon masses or rather the neurobiones are the seat of certain degenerative changes, the living units are dislocated and congregate

in certain places forming colonies or fusiform masses". Als zweites Stadium folgte die granuläre Desintegration der Neurofibrillen und als letztes die Axonfragmentation.
Wie schon BUCY (1928) fiel auch JOHNSON et al (1950) als erste Veränderung nach axonaler Läsion eine veränderte Fibrillenanfärbbarkeit mit Schlängelung und Verklebung der Fibrillen und anschließender Anschwellung mit körnigem Zerfall auf.

Sehr viel detailliertere Angaben über den morphologischen Degenerationsablauf waren erst nach Einführung des Elektronenmikroskopes in die Forschungsmethoden möglich. Zu den Ultrastrukturellen Untersuchungen gehören die von VIAL (1958) und HONJIN et al (1959).
VIAL (1958) beobachtete eine Netzbildung und somit eine Zerstörung der Filamente mit dazwischenliegendem Material, woraus sich später irreguläre, der Axonmembran anhaftende Massen bildeten. Mitochondrienveränderungen zeigten sich erst nach weit fortgeschrittener Filamentdegeneration.
Für HONJIN et al (1959) erwies sich das endoplasmatische Retikulum als die empfindlichste Axonstruktur, da es bereits 36 Stunden nach Nervenschädigung eine Schwellung und anschließende Fragmentation in Reihen kleiner Vesikel zeigte. 72 Stunden nach Läsion bildete sich daraus granuläres Material, das oft den Neurofilamenten oder der inneren Oberfläche des Axolemms anhaftete. Kurze Zeit nach den endoplasmatischen Veränderungen kam es zur Schwellung der Mitochondrien, die zu einem späteren Teitpunkt in Fragmente zerbarsten. Fast gleichzeitig oder etwas später verloren die Neurofilamente ihre Längsrichtung, bildeten ein Netzwerk und verschmolzen miteinander. Experimentell kann diese Ausrichtung parallel zur Längsachse auch durch Erhöhung des pH-Wertes und der Ionenkonzentration gestört werden. Es kommt zum Zerfall der Filamente in globuläre Moleküle mit einem Molekulargewicht von etwa 70 000 (MAXFIELD 1954, SCHMITT 1957; zit.n. HONJIN 1959).
OHMI (1961) fand eine simultane Degeneration von endoplasmatischem Retikulum und Mitochondrien. Nach Fragmentation und anschließender Agglomeration der Neurofilamente und nachfolgendem intraaxonalem

Ödem nahmen die Fragmente und degenerierten Formationen in ihrer Dichte ab und lösten sich zusammen mit der umgebenden Myelinscheide auf.
Bei LEE (1963) dagegen kam es 19 Stunden nach Läsion zu einer simultanen, die drei Hauptorganellen des Axons (endoplasmatisches Retikulum, Mitochondrien und Neurofilamente) erfassenden Veränderung, jedoch ohne Fragmentation. Nach 2 Tagen herrschte vermutlich durch lokale Proliferation bedingt, eine so starke Akkumulation von Mitochondrien und "dense bodies" vor, daß sie numerisch vermehrt erschienen. Zwischen dem 7. und 12. Tag verschwanden die axoplasmatischen Organellen der markhaltigen Fasern und nach 14 Tagen waren keine Axone mehr zu erkennen.
Für CRAVIOTO (1969) bestanden die ersten degenerativen Veränderungen in Retraktion und Torsion des Achsenzylinders, begleitender Vermehrung der Anzahl und Dichte der Neurofilamente und nach 10 Tagen in einem graduellen Verschwinden der Organellen und Zurückbleiben einer leeren Hülle. Den prozeßhaften Verlauf der Wallerschen Degeneration drückte er folgendermaßen aus: "The process of Wallerian Degeneration appeared to consist of a continuum of changes".

Ganz im Gegensatz dazu beschrieben COOK et al (1974) zwei völlig unterschiedliche Typen degenerativer Faserveränderungen. Bei Fasern dünnen und mittleren Kalibers fanden sie ein "dark pattern of degeneration", d.h. einen Verlust der Tubuli und Filamente, begleitet von Kondensation und Verdunklung des Axoplasmas. Unter dem anderen mit "watery" bezeichneten Degenerationstyp verstanden sie den Verlust fast aller Organellen in Fasern dicken Kalibers mit Auflösung des Axoplasmas und leeren Myelinhüllen als Endstadium. Nach 4 Tagen waren alle Axone zerfallen; nur der "dunkle Typ" war noch lange nach erfolgter Läsion zu finden.
Einen stadienhaften Verlauf konnten auch KRUGER und MAXWELL (1969) trotz extrem langsam ablaufender Degeneration in Amphibiennerven nicht feststellen.

In der vorliegenden Arbeit laufen in Übereinstimmung mit HONJIN (1959) und anderen Autoren die ersten Veränderungen der Wallerschen

Degeneration im Tubuli- und Filamentsystem ab. Wie aufgezeigt tritt als erstes ein Verlust der longitudinalen Orientierung und damit eine Unschärfe der Filamente und Mikrotubuli auf. Ebenso wie bei DONAT und WISNIEWSKI (1972) tritt die Veränderung zuerst an den Tubuli auf. Die beiden Organellen brechen in kleinere Fragmente und depolymerisierte Moleküle auseinander. Es kommt zur Bildung retikulärer Strukturen (Klasse 2a). Das feingranuläre Material, das Vial zwischen zusammengelagerten Strukturen beschreibt, könnte dem osmiophilen Material entsprechen. Ebenso wie bei VIAL und HONJIN kommt es später zur Ausbildung völlig amorpher, strukturloser Massen, was der kompletten Desintegration der axonalen Organellen entspricht (Klassen 3a und 3b). Ob allerdings mitochondriale oder endoplasmatische Veränderungen zuerst auftreten, konnte und sollte hier nicht entschieden werden.

In Übereinstimmung mit den aufeinanderfolgenden morphologischen Veränderungen anderer Autoren spricht die vorliegende Arbeit für einen stadienhaften Degenerationsablauf. Das von COOK et al als "watery type" beschriebene Degenerationsstadium entspricht in der vorliegenden Untersuchung Klasse 2a, die jedoch nicht nur bei Fasern dicken Kalibers vorkommt, sondern eine Degenerationsstufe darstellt, die alle Axone durchlaufen.

Ein vorwiegendes Anhaften des degenerierten Axoninhaltes am Axolemm, wie es SCHLOTE (1970), HIRRLINGER (1973) und schon früher VIAL (1958) beschrieben haben, konnte nicht festgestellt werden.

Für viele Autoren, so OHMI und LEE, besteht das Endstadium der Axondegeneration im Zurückbleiben einer leeren Myelinhülle. Auch in der vorliegenden Arbeit sind leere Hüllen zu sehen, allerdings auch zum spätest untersuchten Zeitpunkt nur in einem sehr geringen Prozentsatz.

Ein terminales Abblassen der Strukturen wie bei LEE und CRAVIOTO beschrieben konnte nicht beobachtet werden, die schwerste Degenerationsform stellt die Koagulationsnekrose des Axoplasmas dar.

4.1.2 Peritraumatische Axonreaktionen

WEBSTER beschrieb 1962, daß die frühen ultrastrukturellen Veränderungen in Läsionsnähe häufig von der Akkumulation unterschiedlich gestalteter Mitochondrien begleitet sind. Ihre Vermehrung erklärte er mit Teilung und Einwanderung bereits existierender Mitochondrien.

BLÖMCKE, NIEDORF und RODE (1966) fanden im Läsionsbereich eine Anhäufung geschwollener Mitochondrien, "dense lamellar bodies" und Phagolysosomen.
DONAT und WISNIEWSKI (1972) sahen unter der Myelinschicht ein breites Band aus Mitochondrien und "dense bodies", scharf getrennt von zentral liegenden Filamenten - ein Phänomen, das in der traumatischen Zone häufig, in der peritraumatischen Zone paranodal und im distalen Reststumpf sehr selten vorkam.
Auch ZELENA et al (1968; zit.n. DONAT et al 1972) beschrieben Organellenakkumulationen in den ersten 300 µ sowohl proximal als auch distal von der Läsionsstelle als "form of a pellet which shades off in a subaxolemmal band of organelles".
Ähnliche Ergebnisse liegen von ALDSKOGIUS (1974) vor.

Geschwollene Mitochondrien, wie bei HONJIN und VIAL beschrieben, konnten auch in der vorliegenden Arbeit kurze Zeit nach der Läsion in der peritraumatischen Zone festgestellt werden. Eine generelle Vermehrung der Mitochondrien im gesamten Axoplasma kam nicht vor.

Vereinzelt wurden auch die von DONAT und WISNIEWSKI beschriebenen Organellenanhäufungen gefunden, z.B. im 6-Tage-Stadium an der proximalen Schnittstelle, allerdings sehr selten, da der läsionsnahe Bezirk wegen seiner vielfachen Veränderungen bewußt ausgeklammert worden war. Diese vereinzelten Organellenanhäufungen sind nach DONAT et al auf physikalische Faktoren, Ischämie, lokale Dislokation der axoplasmatischen Elemente in Richtung auf die Schnittstelle und retrograden Axoplasmastrom zurückzuführen. Für ZELENA spielen sich diese Veränderungen an der Grenze zwischen dem Bereich der traumatischen Reaktion und dem Bereich der Wallerschen Faserdegeneration ab.

Um die histologischen Vorgänge während der Wallerschen Degeneration interpretieren zu können, ist es notwendig, einige Vorbemerkungen zum neuronalen Stoffwechsel zu machen.

4.2 Metabolische Veränderungen im Zusammenhang mit der Wallerschen Degeneration

4.2.1 Proteinsynthese und Transportwege

4.2.1.1 normale Stoffwechselfunktionen des Zellkörpers

WEISS erkannte 1943 als erster, daß der kerntragende Teil des Neurons zur Plasmaproduktion befähigt ist, und zwar in dem Maße, daß der makromolekuläre Bestand einer Nervenzelle einmal pro Tag erneuert wird. Diese metabolische Aktivität, die der einer Knochenmarkszelle gleicht, und die die Nervenzelle somit als eine der am schnellsten sich erneuernden Zellen des Körpers ausweist, manifestiert sich in den großen Mengen an Nissl - Substanz (=RNA) im Perikaryon. Die Syntheserate ist nach WEISS (1969) unabhängig von pH-Wert Änderung und elektrischer Stimulation, dagegen durch Anästhesie zu verringern.
Vergleichbare Ergebnisse für das periphere Nervensystem liegen von GRAFSTEIN (1967;zit.n. FOULKES und ROBINSON 1969) und OCHS und JOHNSON (1969) vor, für das zentrale Nervensystem von BARONDES (1964), TAYLOR und WEISS (1965) und LASEK, JOSEPH und WHITLOCK (1968; zit.n. FOULKES und ROBINSON 1969).

4.2.1.2 Normaler Stoffwechsel des Axons

Das vom Axon gebildete Material wird z.T. im Perikaryon verbraucht, z.T. in proximo-distaler Richtung in Form eines Axoplasmastromes parallel oder entgegen der Impulsausbreitung durch das Axon befördert. Nach OCHS und JOHNSON (1969) werden die synthetisierten Substanzen in erster Linie nicht als einzelne Komponenten im Axon transportiert, sondern diese stellen eine Bewegung des gesamten

Axoninhaltes dar, in dem jedoch einige Moleküle schneller transportiert werden. Die Funktion dieses Stromes besteht darin, das zur Proteinsynthese weitgehend unfähige Axon mit Proteinen zu versorgen und zugleich katabolisierte Bestandteile zu ersetzen; das bedeutet, daß dieser "axoplasmic flow" keineswegs nur eine Manifestation neuronaler Wachstumsprozesse in Form einer aktiven Verlängerung und Vergrößerung darstellt, sondern ein für die Nervenzelle typischer und normaler Vorgang ist. Die momentane Konfiguration des Flusses spiegelt sich in den Formen molekularer Zusammenlagerung und Auflösung der Neurofilamente wieder. Neurofilamente können, wie WEISS und MAYR es 1971 ausdrückten, als "verkörperte Stromlinien" betrachtet werden.
Der Transport läuft nach WEISS in Form eines peristaltischen Pumpmechanismus ab.
Mit radioaktiven Tracern konnte die Geschwindigkeit der Massenbewegung des Grundplasmas auf 1 mm/Tag bestimmt werden (im folgenden als langsamer oder slow Transport bezeichnet).

Forschungen von DAHLSTRÖM und HÄGGENDAL (1966), GRAFSTEIN (1967), LASEK (1968) und anderen (zit.n. SJÖSTRAND und KARLSSON 1969) ergaben, daß sich einige axoplasmatische Komponenten, wie z.B. einige Proteinfraktionen der Ribosomen, Synaptosomen und teilweise auch der Mitochondrien, mit bis zu 100 facher Geschwindigkeit, also einigen cm pro Tag fortbewegen. Für diesen geringen Teil der Gesamtproteinfraktion stellte SJÖSTRAND (1969) eine Transportrate von 110 - 150 mm/Tag fest. Diesen sogenannten schnellen Transport (fast transport) oder "intraaxonal flow" unterband KREUTZBERG (1969) durch Einwirken von Colchizin, einem Zellteilungshemmstoff, der die den Mikrotubuli als kontraktilen Elementen verwandte Neurotubuli konzentrationsabhängig zerstörte; der langsame Transport blieb von Colchizin unbeeinflußt. Mit diesem Versuch zeigte KREUTZBERG, daß den Neurotubuli nicht nur eine Transportfunktion sondern auch ein Bewegungsmechanismus für den schnellen intraaxonalen Transport zukommt. Ähnliche Ergebnisse liegen von BANKS, MAYOR und TOMLINSON (1971) vor. Diese Erkenntnisse bedeuten, daß ein aktiver, vom oxidativen Stoffwechsel abhängiger Prozess vorliegt. SABRI und OCHS (1972) erklären ihn folgendermaßen: "ATP, gewonnen aus oxidativer Phosphorylierung, ist die Energiequelle für ein Transportfilament, das an linear angeordneten Tubuli und/oder Filamenten entlangwandert, wobei das Transportfilament als Carrier für verschiedene Sorten von zu transportierendem Material dient".
Dieser "fast transport" nimmt als energieabhängiger Prozess mit steigender Temperatur zu. Er kann aufrechterhalten werden, wenn die Sauerstoffversorgung gewährleistet ist. Asphyxie führt mit dem Erliegen des schnellen Transportes auch zu Erregungs- und Leitungsverlust (GERARD 1932, WHIGHT 1946; zit.n. OCHS und HOLLINGWORTH 1971). Der schnelle Transport kommt also nicht durch Stoffnachschub, d.h. d.h. vis a tergo vom Perikaryon, zustande sondern durch einen energieverbrauchenden Prozess, in dem ATP den wichtigsten Energieträger darstellt.

Anhalt für einen distal - proximalen Transport ergaben Untersuchungen von NAKAI (1956), KERKUT et al (1967) und WATSON (1968; zit.n. KRISTENSSON und OLSSON 1971) mit markierten Aminosäuren. Ebenso beobachteten LUBINSKA 1964), DAHLSTRÖM (1965) und LASEK (1967; zit.n. EDSTRÖM und MATTSSON 1972) eine Akkumulation von Organellen und verschiedenen chemischen Substanzen, wie z.B. Acetylcholinesterase, Catecholaminspeichernde Granula und Phospholipide, distal einer Axonverletzung. Für die Existenz eines solchen retrograden Fluxes spricht auch der zum Perikaryon hin gerichtete Transport neurotroper Viren. Außerdem findet über eine Proteinsynthese in den Nervenendigungen eine Rückmeldung von der Peripherie in Richtung Kern statt, was man z.B. an der chromatolytischen Reaktion eines Kernes nach Läsion seines Axons sieht (unter anderen AUTILLO 1968, AUSTIN und MORGAN 1969; zit.n. RANISH und OCHS 1972).
LASEK sagte 1967 zu diesem Problemkreis folgendes: "This bidirectional axoplasmic movement could represent a feedback loop through which the neurone cell body monitors the biochemical profile of its long cytoplasmic prozess" (zit.n. CRAGG 1969). RANISH und OCHS (1972) stellten die Hypothese auf, daß der retrograde Transport über dasselbe schnelle tubuläre System stattfinden könnte, oder wie GRAFSTEIN (1967) es ausdrückte, daß die Neurotubuli ein spezielles Kommunikationssystem zwischen Nervenendigung und Zellkörper darstellen und je nach dem Grad der Notwendigkeit verschiedene Substanzen mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten transportiert werden können.

Außer diesen reinen Transportfunktionen ist dem Axon in den letzten Jahren auch eine synthetische Eigenleistung zugesprochen worden. So fanden verschiedene Autoren, daß Axone in vivo und in vitro zur Proteinsynthese befähigt sind; Voraussetzung ist, daß das Axon RNA enthält. Die axonale Proteinsynthese spielt jedoch nur eine sehr geringe Rolle, und findet wahrscheinlich vorwiegend in den axonalen Mitochondrien statt (EDSTRÖM 1972). Der Hauptproteinproduzent ist der Zellkörper.

Weitere Arbeiten zum Problemkreis "Transport" liegen von FOULKES und ROBINSON (1969) und von BONDY (1972) vor.

4.2.1.3 Normaler Stoffwechsel der Synapsen

Die Hauptfunktionen der Synapsen bestehen in Erregungsübertragung und, was für die vorliegende Arbeit von Wichtigkeit ist, in synthetischer Eigenleistung als Voraussetzung für einen retrograden Transport GAMBETTI et al 1970, COTMAN und TAYLOR 1971; zit.n. RANISH und OCHS 1972), über den die Peripherie Einfluß auf den Zellkern nehmen kann.

4.2.1.4 Stoffwechselfunktionen des Nervus opticus während der Wallerschen Degeneration

Aus dem Voranstehenden ergibt sich folgende metabolische Definition der Wallerschen Degeneration:
Die Wallersche Degeneration stellt eine Unterbrechung des axonalen Longitudinalstoffwechsels (=Strukturstoffwechsel) bei Erhaltung des Transversalstoffwechsels (=Betriebsstoffwechsel) dar (SCHLOTE 1970).
Bei der sekundären Faserdegeneration sind demnach unterbrochen:

1) orthograder Strom des axonalen Grundplasmas
2) orthograder Transport spezifischer Proteine und Wirkstoffe
3) orthograder Transport von Vesikeln und Mitochondrien
4) retrograder Transport

Nicht unterbrochen ist die Zufuhr von O_2 und energieliefernden Substraten über die Kapillarnetze (=Transversalstoffwechsel).
Das Axon kommt mehr als 24 Stunden nach Läsion ohne Nachschub von Strukturbestandteilen und Enzymproteinen aus und ist dennoch zur Energiegewinnung fähig. Das zeigt eine relative Unabhängigkeit vom kerntragenden Teil des Axons. Daß das Axon seine Integrität nur vorübergehend wahren kann, zeigen die Untersuchungen von STEWARD et al (1965), wonach bis zum 4. Tag nach Läsion ATP und P-Creatinin auf 68 - 66% der Ausgangslage abgesunken sind. Die O_2 Utilisation sinkt nach MAJNO und KARNOVSKY (1958) innerhalb der ersten 48 Stunden auf 58% ab. Als Folge kommt es zu Nekroseerscheinungen im abgetrennten Axonstumpf, d.h. es muß im Laufe der Zeit trotz der verfügbaren energieliefernden Substrate zu einer energetischen Insuffizienz des abgetrennten Axons kommen. Die Ursache dafür ist in der fehlenden Nachlieferung von Enzym- und Strukturproteinen zu suchen.

Als nächstes erhebt sich die Frage, wie nach Eintreten der axonalen energetischen Insuffizienz die histologischen und ultrastrukturellen Veränderungen zu erklären sind.

4.2.2 Änderung des Ionenmilieus

Als primäre Veränderung der sekundären Faserdegeneration erkannten MAYNO und KARNOVSKY (1958) eine durch Wasseraufnahme bedingte Gewichtszunahme, deren Maximum nach 4 Tagen erreicht wurde (JOHNSON, McNABB und ROSSITER 1950). Die dafür verantwortlich zu machende Änderung des Ionengleichgewichtes und des pH-Wertes hat zur Folge, daß die Energie für die Na-Pumpe abnimmt und die fibrillären Proteine sich unter solchen Umständen in globuläre Teilchen umwandeln (MAXFIELD 1954; zit.n. WECHSLER und HAGER 1962).
Zu diesem Themenkomplex stellte SCHLAEPFER (1974) eine interessante Theorie auf: an den Stellen, wo die Kontinuität der Oberflächenmembran durch chemische oder physikalische Einwirkung unterbrochen ist, kommt es zum Ca-Ionen Einstrom, was eine lokal beschränkte Desintegration der axoplasmatischen Strukturen zur Folge hat. Fehlt im weiteren Verlauf die Energie, um den Ca-Gradienten zwischen intra- und extraaxonalem Raum aufrechtzuerhalten, so kommt es zum Zusammenbruch des Ca-ausscheidenden Mechanismus und damit zu einem Zerfall der Filamente und Tubuli entlang des ganzen Axonstumpfes. Der Degenerationsprozess läßt sich folglich durch weitere Membranläsion oder erhöhtes Ca-Angebot beschleunigen, während eine Mg-Zufuhr über einen kompetitiven Mechanismus die Degenerationsrate vermindert.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß es bei der Wallerschen Degeneration durch fehlenden Enzym- und Proteinnachschub primär zu einer energetischen Insuffizienz des abgetrennten Axons kommt. Die Folgen sind einerseits Änderung im Ionenmilieu, andererseits enzymatische katabole Prozesse und damit eine Veränderung der Axonorganellen.

4.2.3 Enzymatische Veränderungen im peritraumatischen Bereich

Viele Autoren erkannten mit Hilfe biochemischer Untersuchungen, daß freie abbauende Enzyme und Lysosomen mit ihren proteolytischen Fermenten die Hauptkräfte der Wallerschen Degeneration darstellen. In diesem Zusammenhang fanden BUBIS und WOLMAN (1965) eine Erhöhung der sauren Phosphatase und anderer hydrolytischer Enzyme, die in engem Zusammenhang mit dem Auftreten intraaxonaler Cytolysosomen und "autophagic bodies" stehen. Das Auftreten dieser Enzymaktivierung fällt zeitlich mit den ersten Zeichen axonaler Organellenläsionen zusammen, wie BLÖMCKE, NIEDORF und RODE 1966 feststellten.

Zu Beginn der Wallerschen Degeneration jedoch spielen sich die Hauptveränderungen in der peritraumatischen Zone ab. So fand HANEFELD 1965 nach Durchschnürungsversuchen eine im proximalen Stumpf nahe der Läsionsstelle auftretende axonale Enzymstauung von Dehydrogenasen, wie LDH und SDH, und von Aldolasen, was er als Voraussetzung für eine erfolgreiche Regeneration ansah. Zugleich stellte er auch in dem verdickten distalen Axonstumpf eine 24 Stunden andauernde und danach schnell abfallende Enzymvermehrung fest.
Dieses Ergebnis bedeutet einerseits einen weiteren Anhaltspunkt für einen retrograden Transport, andererseits steht der Enzymabfall nach 24 Stunden in einem engen Zusammenhang mit dem Verlust der Integrität des Axons, wie aus den histologischen und physiologischen Veränderungen zu diesem Zeitpunkt ersichtlich wird.

Über die Herkunft der lytischen Enzyme gibt es unterschiedliche Meinungen:

1) sie sind im normalen Axon vorhanden und erfahren durch das Trauma eine Aktivierung (CRAVIOTO 1969)

2) sie sind eine Folge der Stauung des Axoplasmastromes und erfahren durch das stauungsbedingt erhöhte Metabolitenangebot eine Aktivierung

3) sie stammen aus Lysosomen, ihre Ausschüttung ist zeitlich begrenzt und setzt nahe der Schnittstelle früher ein (DE DUVE 1963; zit.n. BUBIS et al 1965)

4) sie werden an Ribosomen im Axon neu gebildet

5) der Enzymflux nach proximal füllt in läsionsnahen Bereichen das endoplasmatische Retikulum auf; es werden neue membranöse Körper gebildet (HOLTZMANN und NOVIKOFF 1965)

Diese Vorgänge in der peritraumatischen Zone gehören nicht zum Prozess der Wallerschen Degeneration, wie er sich im restlichen Abschnitt in seiner gesamten Länge abspielt. Sie sind daher auch nicht Gegenstand der hier vorgelegten Untersuchung. Die peritraumatische Region (Zonen C und D) wurde wie bereits erwähnt nicht in die morphometrische Auswertung einbezogen.

4.3 Die Wallersche Degeneration im räumlich-zeitlichen Zusammenhang

4.3.1 Zeitlicher Beginn

Der zeitliche Beginn des ersten Auftretens physiologischer und histologischer Veränderungen sowie die Geschwindigkeit des weiteren Fortschreitens ist von mehreren Faktoren abhängig:

1) von der Spezies - KRÜGER und MAXWELL (1969) fanden einen extrem langsamen Degenerationsablauf beim Reptil, aber es bestehen auch Unterschiede bei den einzelnen Säugern (DONAT et al 1972)

2) vom Alter des Tieres - die Wallersche Degeneration läuft bei sehr jungen Tieren sehr viel schneller ab. Das liegt wahrscheinlich an einer größeren metabolischen Aktivität, einem schnelleren Materialverbrauch und damit an einer früheren Freisetzung autolytischer Enzyme im unreifen Gewebe (COOK et al 1974, RICHARDS und KALIL 1974)

3) von der Art des Nervs - die Faserdegeneration läuft zwar stets im gleichen Muster, aber im ZNS viel langsamer als im peripheren Nervensystem ab. Für JOSEPH und WHITLOCK (1972) laufen die axonalen Vorgänge in beiden Systemen gleich schnell ab, der zeitliche Unterschied besteht nur in den Markscheidenveränderungen.

4) vom Fasertyp	- nach ROSENBLUETH und DEL POZO (1943) und HIRRLINGER (1973) degenerieren dicke Fasern schneller als dünne
5) von der Art und Intensität des Traumas	- je intensiver das Trauma desto rascher kann der Degenerationsprozess ablaufen
6) von der Temperatur	- bei höherer Temperatur läuft die Degeneration schneller ab (GAMBLE und IHA 1958)

Was den Nervus opticus der Ratte betrifft, so sind ultrastrukturelle Veränderungen vor dem 24-Stunden Läsionsstadium, wie z.B. Mitochondrienveränderungen bei WEBSTER (1962) und LEE (1963) auf den peritraumatischen Bereich beschränkt. Veränderungen im restlichen Axonstumpf werden ziemlich übereinstimmend erst zwischen 24 oder 48 stündiger Degenerationsdauer angeführt (HAGER 1968, DANIEL und STRICH 1968, SCHLOTE 1970 und 1971). JOHNSON et al (1950) fanden als Zeitpunkt des Beginns der energetischen Insuffizienz und damit der degenerativen Vorgänge folgendes: "Um den 3.-4. Tag nach Durchtrennung liegt in neurophysiologischer, chemisch-analytischer und neuropathologischer Hinsicht ein recht deutlicher Wendepunkt".

Somit sind die in der vorliegenden Arbeit im 24-Stunden-Stadium an Schnittstelle 1 und 2 beobachteten Veränderungen als unmittelbare Folge des Traumas zu erklären. Dafür spricht auch das Phänomen, daß die leichte Dagenerationsklasse 2a und ihre Übergangsformen zu Klasse 1 im 24-Stunden-Stadium in einem höheren Prozentsatz vorhanden sind als nach 6 Tage dauernder Degeneration. Diese Veränderungen sind sehr wahrscheinlich noch peritraumatische Reaktionen. Bei den weiteren Untersuchungen wurde deshalb das 24-Stunden-Stadium nicht berücksichtigt. Erst das 6-Tage-Stadium ist als repräsentativ für die Wallersche Degeneration zu betrachten.
Degenerationserscheinungen im Kontrollnerv erklären vanCREVEL und VERHAART (1963) mit einer möglichen Schädigung bei der Herausnahme nach dem Tod.
COOK et al (1974) dagegen zeigten, daß die spontane Degeneration etwas Physiologisches ist und z.B. bei jungen Katzen in einer sehr viel höheren Rate vorkommt als bei erwachsenen Tieren.

4.3.2 Örtlicher Beginn

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, ist der örtliche Beginn der Wallerschen Degeneration ein sehr umstrittenes Thema.
Die vorliegende Arbeit zeigt einen perikaryonfernen Beginn der morphologisch erfaßbaren degenerativen Vorgänge an den Axonen und ein statistisch gesichertes Fortschreiten nach proximal. Dies läßt sich besonders deutlich im 6-Tage Stadium durch Vergleich der Orte 1 und 3 zeigen: am perikaryonnahen Ort 1 überwiegen die leichten, am perikaryonfernen Ort 3 die schweren Degenerationsstadien. 10 Tage nach Läsion ist an der mittleren Schnittstelle (Ort 2) der gleiche Prozentsatz schwer degenerierter Fasern erreicht wie an Ort 3 nach 6 Tagen. Die Degeneration schreitet also distal-proximalwärts fort. Die Differenz zwischen Ort 2 und 3 ist jedoch jetzt geringer, d.h. in Schnittstelle 3 treten nicht in gleichem Maße schwere Degenerationsstadien auf. Der Eintritt der distalen Abschnitte in die Endperiode der Degeneration verläuft demnach langsamer als das Fortschreiten des Prozesses nach proximal. Wie läßt sich dieses Ergebnis interpretieren?

HAJOS und KERPEL-FRONIUS (1969) fanden einen Aktivitätsverlust der Mitochondrien während ihrer intraaxonalen Migration nach distal. Zugleich werden auch Enzyme und Strukturproteine auf ihrem Transport entlang des Axons zur Energiegewinnung und Regeneration verbraucht. Dabei kommt es zu einer progressiven energetischen Verarmung nach distal, was bedeutet, daß ein energetischer Gradient entlang des Axons mit einem Energiemaximum in Zellkörpernähe besteht (LUBINSKA 1963; zit.n. RANISH und OCHS 1972). Vermutlich sind in den proximalen Axonabschnitten auch Reserven funktionell wichtiger Stoffe vorhanden, die für den Verbrauch in distalen Regionen bestimmt sind. Beim ungeschädigten Nerv ist dieses periphere Defizit physiologisch. Beim geschädigten Nerv dagegen bleiben die Transportfunktionen (langsamer und schneller Transport) abhängig vom Gehalt an Ribosomen und m-RNA noch eine Zeit lang intakt. Das Axon selbst ist auch zu einer beschränkten Eigensynthese und damit zum Ersetzen verbrauchter Strukturbestandteile befähigt. Sind diese Funktionen nicht mehr gewährleistet, verliert das abgetrennte Axon seine Integrität und es kommt zuerst distal zu einer energetischen Insuffizienz mit den nachfolgenden biochemischen und

ultrastrukturellen Folgen. Zugleich könnte der retrograde Transport (bei Läsion vielleicht verstärkt) zu einer weiteren energetischen Verarmung in der distalen Region führen.

Ein anderer Grund für den distalen Beginn der Wallerschen Degeneration könnte in einem mangelhaften Transversalstoffwechsel liegen. Nach MEYER-KÖNIG (1971) nimmt die Kapillardichte zum Chiasma hin ab, während der prozentuale Anteil der Markfasern zunimmt. Diese Tatsache könnte bei Läsion zu einer Minderleistung bei der energetischen Versorgung mit O_2 und Glucose distal führen und damit eine Degeneration mitverursachen.

Ebenso könnten auch physikalische Faktoren eine Rolle spielen. GAMBLE und IHA (1958) fanden bei niedrigen Temperaturen eine geringere Degenerationsrate in peripheren Nerven als bei hohen. Da 3/4 des Nervus opticus an der Außenseite des Körpers verlaufen, wäre es möglich, daß die distalen Teile bei höherer Körpertemperatur gegenüber der Außentemperatur schneller degenerieren.

Eine interessante Theorie ergibt sich aus den embryologischen Untersuchungen von SIMON und WADE (1969), wonach das zeitlich zuletzt angelegte Myelin zuerst abgebaut wird. Es ließe sich die Hypothese aufstellen, daß dieser Mechanismus auch auf das Axon übertragbar ist, da die distalen Axonabschnitte während der Ontogenese als letzte gebildet werden.

Zusammengefaßt läßt sich sagen, daß der distale Beginn der Faserdegeneration sicher auf eine durch Nachschubmangel bedingte energetische Insuffizienz zurückgeführt werden kann und damit die Wallersche Degeneration ein den "dying back" Neuropathien (P.S.SPENCER and H.H.SCHAUMBURG: Central and peripheral distal axonopathy - The Pathology of dying back neuropathies In: Progress in Neuropathology Vol.III ed.by H.M. ZIMMERMANN, New York: GRUNE&STRATTON 1976) vergleichbarer Prozeß ist.

4.3.3 Degenerationsverlauf

Über den zeitlichen Ablauf der beobachteten Phänomene entlang des degenerierenden Axonstumpfes liegen außer der Theorie des simultanen Fortschreitens (SCHLOTE 1970, MAYER-ROSA 1970, JOSEPH 1973) bisher wenige Ergebnisse vor.
DONAT und WISNIEWSKI (1972) fanden am Nervus ischiadicus von Kaninchen und Katzen, daß die Degeneration zwischen dem 3. und 6. Tag einer S - förmigen Kurve folgte, das heißt: zu Beginn traten wenige Fasern in den Degenerationsprozess ein, dann erfolgte ein steiler Anstieg und am Schluß war die pro Zeiteinheit degenerierende Faseranzahl wieder sehr gering. In den einzelnen Faserdickekategorien folgte die Überlebensdauer der einzelnen Axone einer Glockenkurve. Dieser Prozess, gemessen an Tubuli- und Filamentveränderungen, ging simulten auf der ganzen Nervenlänge vor sich, in der Peripherie vielleicht etwas schneller.
Eine weitere vergleichbare Untersuchung über den Nervus opticus der Ratte liegt von vanCREVEL und VERHAART (1963) vor. Ihren Untersuchungen zufolge läuft die Wallersche Degeneration in jeder Fasergruppe exponentiell ab, d.h. zu Beginn degenerieren sehr viele Fasern und im Laufe der Zeit immer weniger.
JOSEPH und WHITLOCK (1972) berichten über eine konstante Degenerationsgeschwindigkeit entlang des ganzen Axons mit einer leichten Verringerung in terminalen und präterminalen Regionen.

Nach der vorliegenden Arbeit ist zu Beginn der morphologischen Veränderungen die Degenerationsgeschwindigkeit der Axone in den perikaryonfernen Regionen am höchsten, d.h. pro Zeiteinheit treten distal mehr Axone in den Degenerationsprozeß ein. Im Laufe der ersten 10 Tage verschiebt sich der relative Anteil degenerierender Fasern nach proximal. Je länger die Degeneration in Gang ist, desto weniger Fasern treten pro Zeiteinheit distal neu in den Degenerationsprozeß ein.
Wegen der kurzen Untersuchungsdauer und der Untersuchung in jeweils nur zwei Zeitpunkten lassen sich die aus vorliegender Arbeit erhaltenen Ergebnisse nicht graphisch darstellen. Die Ergebnisse dokumentieren jedoch erstmalig durch einen statistisch gesicherten Vergleich von Stichproben einen von distal nach proximal gerichteten Ablauf der Wallerschen Faserdegeneration im peripheren Nervensystem.

Was den weiteren Degenerationsverlauf nach dem 10-Tage Stadium betrifft, so ist es durchaus möglich, daß sich der Prozess einem simultanen Ablauf nähert, so wie PARKER und PAINE (1934) vor dem 11. Tag und nach dem 23. Tag einen simultanen Degenerationsablauf und dazwischen ein zentrifugales Fortschreiten beschrieben haben. Allerdings wäre das eine reine Hypothese, für die die vorliegende Arbeit keinen Anhalt bietet, aber auch nicht im Widerspruch zu ihr steht,und die auch unterschiedliche Angaben über den Ablauf der Wallerschen Degeneration in der Literatur erklären könnte.

5 ZUSAMMENFASSUNG

1) Die Wallersche sekundäre Faserdegeneration wurde am Nervus opticus der Ratte an 3 Schnittstellen (5,7 und 9 mm vom Bulbus oculi entfernt) 24 Stunden, 6 und 10 Tage nach einer retrobulbären Läsion (Quetschung) qualitativ und quantitativ elektronenmikroskpisch untersucht.

2) Die degenerativen ultrastrukturellen Veränderungen an den Axonen wurden in 6 Klassen eingeteilt. Die im ungeschädigten Kontrollnerv teils homogen (Klasse 0), teils ungleichförmig (Klasse 1) verteilten axonalen Mikrotubuli und Filamente zeigten im degenerierenden Axon zunächst herdförmig (Klasse 2a), dann allgemein (Klasse 2b) unscharfe Konturen. Mit zunehmender Degenerationsdauer folgte eine Aggregation der Organellen (Klasse 3a) und Schwärzung (Osmiophilie) des axonalen Grundplasmas (Klasse 3b).

3) Die Axone je einer Schnittstelle zu je einem gegebenen Zeitpunkt verhielten sich hinsichtlich ihrer Degenerationsklassen uneinheitlich. Der prozentuale Anteil der Fasern mit höheren Degenerationsklassen nahm im Untersuchungszeitraum an allen Schnittstellen zu.

4) In 5 mm Entfernung vom Bulbus oculi traten 24 Stunden nach Läsion mehr degenerierende Axone auf als in 7 und 9 mm Entfernung (peritraumatische Faserdegeneration). Nach 6 Tagen war die Verteilung der degenerierten Fasern umgekehrt: in 9 mm Entfernung vom Bulbus oculi war der Anteil degenerierender Fasern höher als in 7 mm Entfernung, dort jedoch höher als in 5 mm Entfernung (sek. Faserdegeneration). Nach 10 Tagen war der Anteil degenerierender Fasern 9 und 7 mm entfernt vom Bulbus oculi etwa identisch, 5 mm entfernt fanden sich weniger degenerierende Fasern. Diese Unterschiede wurden statistisch gesichert.

5) Das Ergebnis spricht für den Start der sekundären Faserdegeneration im distalen (terminalen) Axonabschnitt und für ein distal-proximales Fortschreiten in Richtung auf das Perikaryon des Neurons. Der Prozeß folgt damit dem sog. dying-back-Prinzip. Es wird vermutet, daß der distal-proximale Degenerationsverlauf auf die durch die Axonläsion ausgelöste Störung des proximo-distal gerichteten axonalen Plasmatransports im Sinne einer Nachschubstörung zurückzuführen ist.

6 AUTORENVERZEICHNIS

ALDSKOGIUS, H.: Indirect and direct Wallerian Degeneration in the intramedullary root fibres of the hypoglossal nerve

Advances in Anatomy, Embryology and Cell Biology 50/1; 53 - 71 (1974)

BANKS, P., MAYOR, D. and TOMLINSON, D.R.: Further evidence for the involvement of microtubules in the intra-axonal movement of noradrenalic storage granules

J. Pysiol. 219, 755 - 761 (1971)

BIGNAMI, A. and ENG, L.F.: Biochemical studies of myelin in Wallerian Degeneration of rat optic nerve

J. Neurochem. 20, 165 - 173 (1973)

BLOMCKE, S., Niedorf, H.R. and RODE, J.: Axoplasmic alterations in the proximal and distal stumps of transsected nerves

Acta Neuropath. 7, 44 - 61 (1966)

BONDY, S.C.: Axonal migration of various ribonucleic acid species along the optic tract of the chick

J. Neurochem. 19, 1769 - 1776 (1972)

BRAY, J.J. and AUSTIN, L.: Flow of protein and ribonucleic acid in peripheral nerve

J. Neurochem. 15, 731 - 740 (1968)

BUBIS, J.J. and WOLMAN, M.: Hydrlytic enzymes in Wallerian Degeneration

Israel J. med. Sciences 1/3, 410 - 414 (1965)

BUCY, P.C.: Studies in degeneration of peripheral nerves

J. comp. Neurol. 45, 129 - 159 (1928)

CAJAL, S. RAMON Y: Degeneration and regeneration of the nervous system

Hafner, New York 1928

CAUSEY, G. and PALMER, E.: Early changes in the shape and size of a nerve fibre after crushing

J.Anat. 84, 406 (1950)

COOK, R.D., GHETTI, B. and WISNIEWSKI, H.W.: The pattern of Wallerian degeneration in the optic nerve of new born kittens: an ultrastructural study

Brain Research 75, 261 - 275 (1974)

CRAGG, B.G.: What is the signal for chromatolysis?

Brain Research 23, 1 - 21 (1970)

CRAVIOTO, H.: Wallerian Degeneration: ultrastructural and histochemical studies

Bull. Los Angeles neurol. Soc. 34, 233 - 253 (1969)

CREVEL, H. van and VERHAART, W.J.: The rate of secondary degeneration in the central nervous system
II The optic nerve of the cat

J. Anat. 97/3, 451 - 464 (1963)

DANIEL, P.M. and STRICH, S.J.: Histological observations on Wallerian Degeneration in the spinal cord of the Baboon, Papio papio

Acta neuropath. 12, 314 - 328 (1969)

DONAT, J.R. and WISNIEWSKI, H.M.: The spatio-temporal pattern of Wallerian Degeneration in mammalian peripheral nerves

Brain Research 53, 41 - 53 (1973)

EDSTRÖM, A. and MATTSSON, H.: Fast axonal transport in vitro in the sciatic system of the frog

J. Neurochem. 19, 205 - 221 (1972)

FOULKES, J.A. and ROBINSON, N.: Transport of ^{14}C incorporated protein in the corticospinal tract of the rat brain

J. Neurochem. 16, 1273 - 1278 (1969)

GAMBLE, H.J. and IHA, B.D.: Some effects of temperature upon the rate and progress of Wallerian Degeneration in mammalian nerve fibres

J.Anat. 92, 171 - 176 (1958)

GILLIATH, R.W. and HJORTH, R.J.: Nerve conduction during Wallerian Degeneration in the Baboon

J.Neurol., Neurosurg.,Psych. 35, 335 - 341 (1972)

HAGER, H.: Allgemeine morphologische Pathologie des Nervengewebes

Handbuch d. allgem. Pathologie 3, 1 - 180 (1968)

HAJOS, F. and KERPEL-FRONIUS, S.: Electron histochemical observations of succinic dehydrogenase activity in various parts of the neuron

Exp. Brain Research 8, 66 - 78 (1969)

HANEFELD, F.: Histochemisch nachweisbare Veränderungen im Enzymmuster des Nerven nach experimenteller Durchtrennung

Dt. Zeitschrift f. Nervenheilkunde 188, 357 - 383 (1966)

HIRRLINGER, W.K.: Nucleo-distaler Beginn der Axonveränderungen bei sekundärer Wallerscher Faserdegeneration- quantitative elektronenmikroskopische Beobachtungen am Nervus opticus und Tractus opticus der Ratte

Dissertation Tübingen (1973)

HOLTZMANN, E. and NOVIKOFF, A.: Lysosomes in the rat sciatic nerve following crush

J. Cell Biol. 27, 651 - 670 (1965)

HONJIN, R. and NAKAMURA, T.: Electron microscopy of periphral nerve fibres

III On the axoplasmic changes during Wall. Degeneration

Okajimas Folia Anat. Jap. 33, 131 - 156 (1959)

JACOB, H.: Sekundäre retrograde und transsynaptische Degeneration

Handbuch d. spez. Path. von Henke-Lubarsch, Springer Verlag, 13/1, 266 - 284 (1957)

JOHNSON, A.C., McNABB, A.R. and ROSSITER, R.J.: Chemistry of Wallerian Degeneration

Arch.Neurol. Psych. 64, 105 - 121 (1950)

JOSEPH, B.S.: Somatofugal events in Wallerian Degeneration: a conceptual overview

Brain Research 59, 1 - 18 (1973)

JOSEPH, B.S. and WHITLOCK, D.G.: The spatio-temporal course of Wallerian Degeneration within the CNS of Toads (Bufo marinus) as defined by the Nauta Silver Method

Brain, Behaviour and Evolution 5, 1 - 17 (1972)

KREUTZBERG, G.W.: Neuronal dynamics and axonal flow
IV Blockage of intraaxonal enzyme transport by colchicine

Porc. Nat. Acad. Scienc. 62, 722 - 728 (1969)

KRISTENSSON, K. and OLSSON, J.: Retrograde axonal transport of protein

Brain Research 29, 363 - 365 (1971)

KRUGER, L. and MAXWELL, D.: Wallerian Degeneration in the optic nerve of a reptile: an electronmicroscopic study

Am. J. Anat. 125, 247 - 270 (1969)

LAMPERT, P.W. and CRESSMANN, M.R.: Fine-structural changes of myelin sheaths after axonal degeneration in the spinal cord of rats

Am. J. Path. 49/6, 1139 - 1155 (1966)

LASEK, R.: Bidirectional transport of radioactivity in labelled axoplasmic components

Nature (London) 216, 1212 - 1214 (1967)

LEE, J.C.: Electron microscopy of Wallerian Degeneration

J. comp. Neurol. 120, 65 - 79 (1963)

LENT, R. and ROCHA-MIRANDA, C.E.: Survival times and patterns of degeneration in the visual system of the opossum

Brain Research 72, 294 - 299 (1974)

LUSE, S. and McCAMAN, R.: Electronmicroscopy and biochemistry of Wallerian Degeneration in the optic and tibial nerves

Am. J. Path. 33/1, 586 (1957)

MAJNO, G. and KARNOVSKY, M.: A biochemical and morphologic study of myelination and demyelination
II Lipogenesis in vitro by rat nerves following transsection

J. exp. Med. 108, 178 - 210 (1958)

MAYER-ROSA, P.: Polarisationsoptische und histochemische Untersuchungen über das Verhalten der Lipide bei Wallerscher Degeneration am Nervus opticus der Ratte

Dissertation Tübingen (1970)

McCAMAN, R. and ROBINS, E.: Quantitative biochemical studies of Wallerian Degeneration in the peripheral and central nervous system I Chemical constituents

J. Neurochem. 5, 18 - 31 (1959)

McDONALD, W.I.: The time course of conduction failure during degeneration of a central tract

Exp. Brain Research 14, 550 - 556 (1972)

McMAHAN, U.J. and BARNETT, R.J.: Fine stucture of degenerating axons and myelin in the visual system of rats

J. Cell Biol. 31, 132 A (1966)

MEYER-KÖNIG, E.: Morphometrische Untersuchungen am Nervus opticus der Ratte

Dissertation Tübingen (1971)

NEUMANN, E.: Degeneration und Regeneration nach Nervendurchschneidungen

Arch. Heilkunde 9, 193 - 218 (1868)

OCHS, S. and HOLLINGWORTH, D.: Dependance of fast axoplasmic transport in nerve on oxidative metabolism

J. Neurochem. 18, 107 - 114 (1971)

OCHS, S. and JOHNSON, J.: Fast and slow phases of axoplasmic flow in ventral root nerve fibres

J. Neurochem. 16, 845 - 853 (1969)

OHMI, S.: Wallerian Degeneration of the peripheral nerve

Z. Zellforsch. 54, 39 - 67 (1961)

PARKER, G.H. and PAINE,V.L.: Progressive nerve degeneration and its rate in the lateral-line of the cat-fish

Am. J. Anat. 54, 1 - 25 (1934)

RANISH, N. and OCHS, S.: Fast axoplasmic transport of acetylcholinesterase in mammalian nerve fibres

J. Neurochem. 19, 2641 - 2649 (1972)

RICHARDS, W. and KALIL, R.: Dissociation of retinal fibres by degeneration rate

Brain Research 72, 288 - 293 (1974)

ROSENBLUETH, A. and DEL POZO, E.C.: The centrifugal course of Wallerian Degeneration

Am. J. Phys. 139, 247 - 254 (1943)

ROSENBLUETH, A. and DEMPSEY, E.W.: A study of Wallerian Degeneration Am. J. Physiol. 128, 19 - 30 (1939)

SABRI, M.I. and OCHS, S.: Relation of ATP and creatinine phosphate to fast axoplasmic transport in mammalian nerve

J. Neurochem. 19, 2821 - 2828 (1972)

SCHLAEPFER, W.: Calcium-induced degeneration of axoplasm in isolated segments of rat peripheral nerve

Brain Research 69, 203 - 215 (1974)

SCHLOTE, W.: Nervus opticus und experimentelles Trauma

Monographien aus dem Gesamtgebiet der Neurologie und Psychiatrie 31, (1970), Springer Verlag

SCHLOTE,W.: How long can degenerating axons in the central nervous system produce reactive changes?

Acta Neuropath. 5, 40 - 48 (1971)

SIMON, R.G. and WADE, R.R.: Wallerian Degeneration: a sequential process

J. Neurochem. 16, 1435 - 1438 (1969)

SJÖSTRAND, J. and KARLSSON, J.O.: Axoplasmic transport in the optic nerve and tract of the rabbit: a biochemical and radioautographic study

J.Neurochem. 16, 833 - 844 (1969)

STEWARD, M.A., PASSONNEAU, J.V. and LOWRY, O.H.: Substrate changes in the peripheral nerve during ischämia and Wallerian Degeneration

J. Neurochem. 12, 719 - 727 (1965)

TANI, E.: Electronmicroscopic study on Wallerian Degeneration of optic nerve

J. Neuropath. exp. Neurol. 23, 162 (1964)

Vial, J.: The early changes in the axoplasm during Wall. Degen.

J. Biophys., Biochem. Cyt. 4, 551 - 555 (1958)

WALLER, A.: A new method for the study of the nervous system

London J. Med. 4, 609 - 625 (1852)

WEBSTER, H.: Tansient focal accumulation of axonal mitochondria during the early stages of Wallerian Degeneration

J. Cell Biol. 12, 361 - 377 (1962)

WECHSLER, W. und HAGER, H.: Elektronenmikroskopische Untersuchung der Wallerschen Degeneration des peripheren Säugetiernerven

Beitr. path. Anat. 126/3, 352 - 380 (1962)

WEISS, P.A.: Neuronal dynamics and neuroplasmic ("axonal") flow

Sym. Soc. Cell Biol. 8, 1 - 34 (1969)
Academic Press New York

WEISS, P.A. and MAYR, P.R.: Organelles in neuroplasmic ("axonal") flow: neurofilaments

Proc. Nat. Acad. Sci. USA 68, 846 - 850 (1971)

WOLBURG, H.: Differences in distribution of 3H-proline- and 3H-uridine-labelled compounds in the fish visual system during ouabain-induced Wallerian Degeneration

Cytobiologie 13, 13 - 27 (1976)

ALLGEMEINE LITERATUR

ALKSNE, J.F.: Electronmicroscopy of axon degeneration: a valuable tool in experimental neuroanatomy

Ergeb. Anat. Entwicklungsgesch. 39/1 (1966)

NAUTA, W. and EBBESSON, S.: Contemporary research methods in neuroanat.

Springer Verlag (1970)

SACHS, L.: Statistik

4. Auflage (1973), Springer Verlag , S. 448 - 460

TABELLENANHANG

Die Axone der einzelnen Bilder sind ausgezählt und den jeweiligen Degenerationsklassen zugeordnet.

Sd 20 - 23 (Kontrollnerv, Schnittstelle 1)

Negativnummer	0	1	2a	2b	3a	3b	4	Summe
09664	11	59					5	75
09666	14	61	1	1		2	8	87
09667	13	81	2	2			7	105
09668	4	68					8	80
09671	4	56	10				7	77
09672	3	53				1	4	61
09673	4	65	2				9	80
09674	7	89	3				6	105
09675	9	88	5				6	108
09676	3	93	7				6	109
09677	1	72		2			12	87
09678	9	36					13	58
09679	5	82	2				2	91
09680	5	88	2				6	101
	92	991	34	5		3	99	1224

Sd 20 - 25 (Kontrollnerv, Schnittstelle 2)

Negativnummer	0	1	2a	2b	3a	3b	4	Summe
09681	2	56					9	67
09682	6	74					5	85
09683	5	52	1		1		5	64
09684	5	61	2				1	69
09685	5	50					7	62
09686	6	81	1				8	96
09687	5	61					3	69
09688	6	58					5	69
09689	4	49					8	61
09690	5	73					4	82
09691	5	62	1				0	68
09692	3	72	1				4	80
09693	6	62					6	74
09694	6	78					2	86
09695	12	75	4				2	93
09696	5	62	1				2	70
09697	4	55					1	60
	90	1041	11		1		72	1255

Sd 20 - 27 (Kontrollnerv, Schnittstelle 3)

Negativnummer	0	1	2a	2b	3a	3b	4	Summe
09647	1	33					5	39
09648	0	26	1				3	30
09649	3	36					3	42
09650	8	64	2				0	74
09651	4	41	3				1	49
09652	2	57	1				1	61
09653	2	55					0	57
09654	3	62					5	70
09655	2	40					3	45
09656	6	27	1				4	38
09657	7	49					2	58
09658	3	24					1	28
09659	2	52	1				7	62
09660	6	41					5	52
09661	3	36	1				4	44
09663	4	41					6	51
	56	684	10				50	800

Sd 20 - 1 (24-Stunden-Stadium, Schnittstelle 1)

Negativnummer	0	1	2a	2b	3a	3b	4	Summe
09154	3	42	13				1	59
09155	2	45	3		1		2	53
09156		49	16	1			4	70
09157		49	10				6	65
09158		58	10		1		3	72
09159		47	12				3	62
09160		48	12				3	63
09161		56	15				1	72
09162		48	11				6	65
09163		54	12	3	1		3	73
09164		47	7		1		3	58
09165		47	22		1		0	70
09166		42	18				1	61
09167		14	4				1	19
09168		37	7				0	44
09169		32	4				0	36
	5	715	176	4	5		37	942

Sd 20 - 2 (24-Stunden-Stadium, Schnittstelle ?)

Negativnummer	0	1	2a	2b	3a	3b	4	Summe
09171		33	4				8	45
09172		70	6				3	79
09173		46	17				3	66
09174		57	4				3	64
09175		30	12				2	44
09176		35	19	1			7	62
09177		34	6				2	42
09178		57	6				3	66
09179		39	6				5	50
09180		61	6	5			5	77
09181		55	6				3	64
09183		62	7				2	71
09184		63	2				4	69
09185		42	6				0	48
09186		65	5				8	78
09187		38	11				3	52
09188		59	3				4	66
		846	126	6			65	1043

Sd 20 - 3 (24-Stunden-Stadium, Schnittstelle 3)

Negativnummer	0	1	2a	2b	3a	3b	4	Summe
09190	3	65	3				3	74
09191	2	65	3				9	79
09192	3	59					7	69
09193	2	48	3				2	55
09194	8	78	3				0	89
09195	3	55	1				1	60
09196	4	75	1				5	85
09197		79	4				3	86
09200		49	1				0	50
09202		46	1				4	51
09203		54					6	60
09206		57	6				5	68
09208		69	6				7	82
09209		94					3	97
09210	1	56	2				3	62
	26	949	34				58	1067

Sd 21 - 1 (6-Tage-Stadium, Schnittstelle 1)

Negativnummer	0	1	2a	2b	3a	3b	4	Summe
09345		52	1	2	3	6	15	79
09346		49	1	2	1	8	12	73
09347		37	3	2	4	4	11	61
09348		51	2	3	2	5	9	72
09349		60	4	4	1	9	12	90
09350		59	3	0	5	4	5	76
09351		58	6	3	0	10	11	88
09352		72	6	2	2	8	10	100
09353		79	4	4	4	6	10	107
09354		55	7	3	5	7	12	89
09355		45	6	1	5	2	5	64
09356		70	4	3	2	12	10	101
09357		75	8	1	3	8	16	111
09358		52	4	4	5	3	17	85
09359		65	6	8	2	9	15	105
09360		35	13	1	1	6	14	70
		914	78	43	45	107	184	1371

Sd 21 - 2 (6-Tage-Stadium, Schnittstelle 2)

Negativnummer	0	1	2a	2b	3a	3b	4	Summe
09361		26	6	8	3	9	16	68
09362		29	5	7	6	5	13	65
09363		32	5	5	4	3	11	60
09364		23	7	3	2	14	6	55
09365		24	11	6	7	11	8	67
09366		26	2	3	5	13	13	62
09367		37	9	9	1	10	12	78
09368		42	4	7	7	17	9	86
09369		33	2	1	2	7	8	53
09370		33	5	4	5	10	12	69
09371		20	2	3	7	2	6	40
09372		29	5	6	3	10	7	60
09373			unscharf					
09374		39	6	5	4	6	9	69
09375		29	8	5	1	11	10	64
		423	77	72	57	128	140	896

Sd 21 - 3 (6-Tage-Stadium, Schnittstelle 3)

Negativnummer	0	1	2a	2b	3a	3b	4	Summe
09377		12	6	3	3	10	5	39
09378		11	7	11	10	21	10	70
09379		11	6	11	4	23	11	66
09380		9	8	7	4	17	8	53
09381		7	9	3	2	8	10	39
09383		13	11	8	3	18	8	61
09386		7	14	2	2	12	3	40
09387		15	8	7	8	16	10	64
09388		22	10	4	7	40	11	94
09389		13	15	6	10	21	3	68
09390		9	5	6	2	22	4	48
09391		4	17	10	4	13	12	60
09392		14	6	6	10	27	12	75
		147	122	84	69	248	107	777

Sd 22 - 1 (10-Tage-Stadium, Schnittstelle 1)

Negativnummer	0	1	2a	2b	3a	3b	4	Summe
09415		21	2	2	9	19	24	77
09416		16	7	5	11	14	31	84
09417		10	10	2	15	17	13	67
09418		14	11	2	8	12	11	58
09419		11	9	6	3	14	8	51
09420		8	6	2	7	12	11	46
09421		9	12	3	8	19	25	76
09422		19	5	1	16	17	16	74
09423		17	15	7	7	6	14	66
09424		18	11	2	13	18	21	83
09425		16	12	5	7	28	21	89
09426		18	8	2	14	8	20	70
09427		19	1	3	18	15	14	70
09428		12	7	6	13	21	25	84
09429		7	11	2	17	5	26	68
		215	127	50	166	225	280	1063

Sd 22 - 2 (10-Tage-Stadium, Schnittstelle 2)

Negativnummer	0	1	2a	2b	3a	3b	4	Summe
09430		2	1	3	8	14	5	33
09433		3	4	3	12	8	7	37
09434		2	4	4	1	11	4	26
09435		1	8	5	13	12	10	48
09436		3	8	2	12	27	14	66
09437		1	6	8	11	23	10	59
09438		4	1	2	9	13	10	39
09440		6	6	5	7	16	7	47
09441		1	1	1	7	21	10	41
09442		1	6	2	18	18	12	57
09443		2	7	4	11	17	9	50
09444		4	6	5	9	18	12	54
09445		0	9	0	13	19	7	48
09446		5	7	3	9	12	5	41
09447		4	3	0	8	13	5	33
		39	77	47	148	242	127	680

Sd 22 - 3 (10-Tage-Stadium, Schnittstelle 3)

Negativnummer	0	1	2a	2b	3a	3b	4	Summe
09393		0	5	6	3	15	10	39
09394		2	3	3	2	17	17	54
09398		3	0	0	9	9	7	28
09399		1	2	5	5	13	10	36
09400		0	4	11	7	18	10	50
09401		5	4	4	8	17	17	55
09402		1	8	5	15	20	12	61
09403		2	5	8	6	14	12	47
09404		2	7	3	14	20	20	66
09405		2	11	13	14	29	15	84
09406			unscharf					
09407		6	11	10	8	19	14	68
09408		1	8	7	11	21	8	49
09409		4	8	20	8	17	10	67
09410		3	6	16	10	21	21	77
09411		4	3	11	6	25	12	61
09412		5	6	5	4	36	11	67
09413		1	12	10	15	18	4	60
		42	103	137	155	329	215	981

Meinen herzlichen Dank möchte ich an dieser Stelle Herrn Prof.Dr.W.SCHLOTE für die Überlassung des Themas und seine Unterstützung und Förderung während der Durchführung dieser Arbeit aussprechen.
Ebenso danke ich Frau REICHENBÄCHER für die Herstellung der Ultradünnschnitte und Herrn Doz.Dr.HEINZEL für die statistische Auswertung.

LEBENSLAUF

Am 21. März 1953 wurde ich, Sonja Margarete Prexler, als Tochter des Gärtners Roland Prexler und seiner Ehefrau Else, geb. Hoffmann, in Reutenen Kreis Lindau geboren.

Nach 5jährigem Besuch der Volksschule trat ich 1964 in das mathematisch-naturwissenschaftliche Gymnasium Überlingen ein und legte dort 1972 das Abitur ab.

Vom WS 1972/73 bis zum SS 1973 studierte ich Humanmedizin an der Universität Hohenheim, vom WS 1973/74 bis zum SS 1975 an der Universität Freiburg und vom WS 1975/76 an der Üniversität Tübingen, wo ich am 30. April 1979 das Staatsexamen ablegte.

Seit April 1980 bin ich verheiratet mit A.L. Schwab.

vervielfältigungen
f. u. t. müllerbader
Forststraße 18 · 7024 Filderstadt 4
Telefon (07 11) 77 15 67